

Détermination des Seuils d'Effets Létaux 5% dans le cadre des réflexions en cours sur les PPRT

Rapport **final**

Ministère de l'Ecologie et du Développement
Durable

S. TISSOT

*Expertise Toxicologique des Substances Chimiques (ETSC)
Direction des Risques Chroniques (DRC)*

3 AOÛT 2004

Détermination des Seuils d'Effets Létaux 5% dans le cadre des réflexions en cours sur les PPRT

Rapport **final**

Ministère de l'Ecologie et du Développement Durable

3 AOÛT 2004

PERSONNES AYANT PARTICIPE A L'ETUDE

Cheikh DIACK - Annick PICHARD - Sylvie TISSOT

Ce document comporte 17 pages (hors couverture et annexes).

	Rédaction	Vérification	Approbation
NOM	S. TISSOT	C. DIACK	A. PICHARD
Qualité	Ingénieur de la DRC	Ingénieur de la DRC	Responsable ETSC
Visa			

TABLE DES MATIERES

1. RÉSUMÉ.....	3
2. GLOSSAIRE	3
3. INTRODUCTION.....	4
4. METHODOLOGIE.....	5
4.1 généralités.....	5
4.2 Etablissement de la relation dose-effet.....	6
5. DÉTERMINATION DES SEUILS D'EFFETS LÉTAUX 5%	7
5.1 Cas de l'Ammoniac.....	7
5.2 Cas du Chlorure de vinyle	8
5.3 Cas du Dioxyde d'Azote	9
5.4 Cas de l'Hydrogène Sulfuré.....	10
6. CONCLUSION	12
7. RÉFÉRENCES.....	13
8. LISTE DES ANNEXES	14

1. RESUME

Dans le cadre de la mise en place de la loi du 30 juillet 2003 relative à la prévention des risques technologiques et naturels et le développement de Plans de Prévention des Risques Technologiques (PPRT) pour les installations classées, le MEDD a demandé à l'INERIS de déterminer les SEL 5 % pour l'ammoniac, le chlorure de vinyle, le dioxyde d'azote et l'hydrogène sulfuré.

Les seuils d'effets létaux 5 % obtenus sont répertoriés dans le tableau suivant :

Temps	SEL 5 % (ppm)			
	Hydrogène Sulfuré	Ammoniac	Dioxyde d'azote	Chlorure de vinyle
1	1720	28033	216	729 000
10	769	8833	118	277 000
20	605	6267	98	207 000
30	526	5133	88	174 000
60	414	3633	73	130 000

2. GLOSSAIRE

CL : Concentration Létale

INERIS : Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques

MEDD : Ministère de l'Ecologie et du Développement Durable

PPRT : Plan de Prévention des Risques Technologiques

SEI : Seuils d'effets irréversibles

SEL : Seuils d'effets létaux

3. INTRODUCTION

La loi n°2003 du 30 juillet 2003 relative à la prévention des risques technologiques et naturels et à la réparation des dommages prévoit de nouveaux outils en matière de maîtrise de l'urbanisation autour des installations industrielles à haut risque existantes :

- les servitudes d'utilité publique instituées pour tout risque "nouveau" engendré par l'extension ou la création d'une installation industrielle à haut risque qui nécessiterait une restriction supplémentaire de l'utilisation des sols.
- la mise en œuvre de **Plan de Prévention des Risques Technologiques (PPRT)**. Ces plans ont pour effet de limiter l'exposition de la population aux conséquences des accidents, dont l'impact est notamment appréhendé au travers des études de danger réalisées par l'industriel. Ces PPRT ont pour objectif de résorber une situation existante difficile en matière d'urbanisme et d'éviter qu'une telle situation se renouvelle dans l'avenir.

La mise en œuvre des plans de prévention des risques technologiques (PPRT) nécessite entre autre l'évaluation des aléas autour des sites industriels à partir des données issues des études de dangers disponibles. La détermination et la cartographie des aléas passent par une approche harmonisée qui doit s'appuyer sur des références nationales en matière de seuils d'effets toxiques, d'effets thermiques et de surpression.

Un projet d'arrêté ministériel relatif aux seuils d'effets des phénomènes accidentels des installations classées est en cours d'élaboration ainsi qu'un guide technique relatif aux valeurs de référence des seuils d'effets.

Ces documents prévoient entre autre, pour les établissements stockant, employant ou produisant des substances toxiques, et à partir des scénarios retenus dans les études de dangers, la définition par l'exploitant de zones des effets toxiques potentiels. Pour la délimitation des zones d'effets significatifs sur la vie humaine, les seuils d'effets de référence pour les installations classées figurant sur la liste prévue au IV de l'article L.515-8 du code de l'environnement sont les suivants:

- les seuils des effets irréversibles pour la zone des dangers significatifs pour la vie humaine ;
- les seuils des premiers effets létaux pour la zone des dangers graves pour la vie humaine;
- les seuils des effets létaux significatifs pour la zone des dangers très graves pour la vie humaine.

En France, des seuils d'effets létaux (SEL correspondant à une létalité de 1 %) et des seuils d'effets irréversibles (SEI) sont développés dans le cadre d'une méthodologie française (INERIS, 2003). Ces seuils sont utilisés comme valeurs de référence pour le calcul des zones d'effets d'une émission accidentelle de substances dangereuses dans les études de dangers des installations classées. A l'heure actuelle, les seuils pour les effets létaux significatifs correspondants à une létalité de 5 % ne sont pas disponibles.

Ainsi, dans le cadre des expérimentations PPRT en cours, le MEDD a demandé à l'INERIS pour certaines substances étudiées en France et faisant l'objet de définition des zones d'effets toxiques potentiels au sein des sites pilotes pour la mise en place des PPRT, de déterminer des seuils d'effets létaux 5 %. Le présent rapport vise à fournir les SEL 5% pour 4 substances : l'ammoniac, le chlorure de vinyle, le dioxyde d'azote, et l'hydrogène sulfuré.

4. METHODOLOGIE

4.1 GENERALITES

Suite à la demande du MEDD, l'INERIS a dans un premier temps déterminé les seuils d'effets létaux 5% nécessaires à la caractérisation des aléas dans le cadre de la réglementation PPRT pour le site pilote de Mazingarbe. Les substances chimiques concernées sont l'ammoniac, le chlorure de vinyle et le dioxyde d'azote.

Une demande complémentaire a été formulée pour le site pilote de la raffinerie de Feyzin concernant le diméthyl disulfure, le dioxyde de soufre, l'hydrogène sulfuré, et le monoxyde de carbone. Sachant que seul l'hydrogène sulfuré a déjà été étudié au sein du groupe d'experts toxicologues, la détermination des seuils d'effets létaux 5% a été restreinte à cette substance.

La détermination des seuils d'effets létaux 5% se base sur la méthodologie française de détermination des seuils de toxicité aiguë publiée le 02 mai 2001. Elle a été révisée et adoptée le 20 novembre 2003 (INERIS, 2003) par le groupe d'experts toxicologues nommés par le MEDD composé de représentants et d'experts toxicologues du Ministère de l'Ecologie et du Développement Durable et du Ministère de la Santé, de la Famille et des Personnes Handicapées, de l'INERIS, de l'INRS, de l'IRSN, de Centres Hospitalo-Universitaires et de l'Industrie. Elle est disponible sur le site Internet de l'INERIS et du MEDD (www.ineris.fr, www.ecologie.gouv.fr).

Cette méthodologie a été développée afin d'évaluer scientifiquement et avec transparence les données disponibles dans la littérature. Elle permet de fixer les seuils d'effets de toxicité aiguë en cas d'émission accidentelle d'une substance chimique dans l'atmosphère. Ce document présente les modalités de détermination des seuils d'effets toxiques.

Les différents seuils dont le seuil des effets létaux (SEL) ont été définis par le groupe d'experts toxicologues et ces définitions, reprises dans la méthodologie, ont été actées le 20 août 2003. Le "seuil des effets létaux" (SEL) correspond à la concentration, pour une durée d'exposition donnée, au-dessus de laquelle on peut observer une mortalité dans la population exposée. Cette mortalité peut être de 1 % ou 5 %.

Pour la détermination des SEL 5 % pour les 4 substances concernées par ce rapport, les données expérimentales disponibles dans la littérature et retenues par le groupe d'experts toxicologues pour la détermination des SEL 1 % ont été reprises (présentées en annexe A). Ces données ont permis d'établir la relation dose-effet pour 5 % de mortalité et des durées d'exposition de 1, 10, 20, 30 et 60 minutes.

4.2 ETABLISSEMENT DE LA RELATION DOSE-EFFET

Les effets toxiques létaux résultant de l'émission dans l'atmosphère d'un produit toxique dépendent de la concentration (C) du polluant émis dans l'atmosphère et de la durée d'exposition (T) à cette concentration.

On peut admettre *en première approximation* que les effets létaux suivent la loi de Haber :

$$\text{Effet} = f(C \times T)$$

C = concentration

T = durée d'exposition

CxT = Dose

f: un modèle (par exemple, le modèle probit)

Une extension de la loi de Haber est admise et consiste à écrire :

$$\text{Effet} = f(C^n \times T^m)$$

où n et m sont des paramètres de régression.

Lorsqu'il existe au moins une étude de qualité suffisante pour l'exploitation des résultats expérimentaux retenus pour les effets létaux, le modèle f_{\perp} sera le modèle statistique "probit" (Finney, 1980).

L'analyse probit permet de relier la fréquence des effets (ici, la mortalité) à la dose d'exposition, caractérisée selon la loi de Haber étendue par le produit $C^n \times T^m$. Selon ce modèle, la représentation d'une courbe logarithmique de la concentration létale $CL_{x\%}$ et du temps d'exposition (T) est une droite, d'équation :

$$\ln(CL_{x\%}) = -\frac{m}{n} \cdot \ln(T) + \frac{d}{n}$$

d/n est l'ordonnée à l'origine de la droite considérée

Aussi, la qualité des données le permettant, les courbes de concentration létales $CL_{5\%}$ induisant 5 % de mortalité parmi les animaux testés ont été déterminées à partir du modèle probit. Les équations de ce modèle et leurs paramètres sont déterminés grâce à l'utilisation du logiciel MCSim® disponible sur le site Internet de l'INERIS (www.ineris.fr, rubrique "Les sites partenaires - Toxicologie expérimentale").

C'est donc à partir des $CL_{5\%}$ calculées par l'analyse probit que les seuils d'effets létaux 5 % ont été déterminés.

5. DETERMINATION DES SEUILS D'EFFETS LETAUX 5%

Pour le détail des études expérimentales citées, il est nécessaire de se référer aux rapports scientifiques correspondants aux substances, disponibles sur le site Internet de l'INERIS (www.ineris.fr).

5.1 CAS DE L'AMMONIAC

Pour l'ammoniac, les experts toxicologues avaient retenu pour la détermination des seuils d'effets létaux 1 % les résultats obtenus chez le rat lors du calcul des concentrations létales 1 %. Les données expérimentales analysées étaient celles de l'étude d'Appelman *et al.* (1982) qui sont reportées en annexe A.

Les résultats de concentrations létales 5 % obtenus par l'analyse statistique de ces données sont les suivants :

Temps (min)	$CL_{5\%}$ (ppm)	IC
1	84 100	[59 600 - 110 000]
10	26 500	[20 000 - 30 800]
20	18 800	[14 100 - 21 600]
30	15 400	[11 500 - 17 700]
60	10 900	[8 000 - 12 700]

IC : intervalle de confiance à 95 %

De plus, l'examen de la littérature scientifique a souligné l'existence d'une variabilité inter-espèces dont il convient de tenir compte pour la fixation des seuils. Les experts toxicologues du groupe de consensus avaient retenu l'application d'un facteur d'incertitude de 3 aux résultats obtenus lors de l'analyse probit des données de létalité d'Appelman pour tenir compte de cette variabilité inter-espèces. Ce même facteur 3 a donc été appliqué pour la détermination des seuils d'effets létaux 5 %.

Ainsi, les seuils d'effets létaux 5 % pour l'ammoniac sont :

TEMPS (min)	SEL 5%	
	mg/m ³	ppm
1	19 623	28 033
10	6 183	8 833
20	4 387	6 267
30	3 593	5 133
60	2 543	3 633

5.2 CAS DU CHLORURE DE VINYLE

Pour le chlorure de vinyle, les experts toxicologues avaient retenu pour la détermination des seuils d'effets létaux 1 % les résultats obtenus chez la souris lors du calcul des concentrations létales 1 %. Les données expérimentales analysées étaient celles des études de Mastromatteo *et al.* (1960) et Prodan *et al.* (1975) qui sont reportées en annexe A.

Les résultats de concentrations létales 5 % obtenus par l'analyse statistique de ces données sont les suivants :

Temps (min)	CL _{5%} (ppm)	IC
1	729 000	[632 000 - 866 000]
10	277 000	[257 000 - 303 000]
20	207 000	[195 000 - 221 000]
30	174 000	[166 000 - 184 000]
60	130 000	[126 000 - 134 000]

IC : intervalle de confiance à 95 %

Le choix des données relatives à la souris a été étayé par les résultats de l'étude de Mastromatteo *et al.* (1960) qui montre une absence de mortalité quelle que soit l'espèce animale (rat, souris, cobaye) pour une concentration de 100 000 ppm pendant 30 minutes.

De plus, l'étude de Belej (1974) montre une absence de toxicité chez les primates pour des expositions de 5 minutes à la concentration de 200 000 ppm. Il n'existe donc pas ou peu de différences inter-espèces ce qui justifie l'absence d'application de facteur de sécurité dans l'extrapolation des données de l'animal à l'homme.

Rappelons enfin que l'effet léthal induit par le chlorure de vinyle est caractérisé par un effet narcotique déprimant le système nerveux central responsable d'une anoxie cérébrale.

Ainsi, les seuils d'effets létaux 5 % pour le chlorure de vinyle sont :

TEMPS (min)	SEL 5%	
	mg/m ³	ppm
1	1 895 400	729 000
10	720 200	277 000
20	538 200	207 000
30	452 400	174 000
60	338 000	130 000

5.3 CAS DU DIOXYDE D'AZOTE

Pour le dioxyde d'azote, les experts toxicologues avaient retenu pour la détermination des seuils d'effets létaux 1 % les résultats obtenus chez la souris lors du calcul des concentrations létales 1 %. Les données expérimentales analysées étaient celles de l'étude de Hine *et al.* (1970) qui sont reportées en annexe A.

Les résultats de concentrations létales 5 % obtenus par l'analyse statistique de ces données sont les suivants :

Temps (min)	CL _{5%} (ppm)	IC
1	216	[174 - 252]
10	118	[102 - 130]
20	98	[87 - 108]
30	88	[78 - 96]
60	73	[66 - 80]

IC : intervalle de confiance à 95 %

D'après les données disponibles dans la littérature, il apparaît que les rongeurs semblent être plus sensibles que l'homme à l'action toxique du dioxyde d'azote. Par exemple, il est décrit un impact respiratoire de même intensité chez l'homme exposé à 30 ppm pendant 120 minutes (Henschler *et al.*, 1960), le chien exposé à 20 ppm pendant 24 heures (Hine *et al.*, 1970) et le singe exposé à 35 ppm pendant 120 minutes (Henry *et al.*, 1969).

De plus, l'analyse de la physiopathogénie du dioxyde d'azote montre que ce toxique a un mécanisme d'action identique (modification des jonctions cellulaires) chez l'homme et quelle que soit l'espèce animale envisagée. Ainsi, le seuil toxique dépend donc de la physiologie respiratoire de l'espèce ainsi que de la dose alvéolaire totale (corrélée à la fréquence respiratoire, taux de rétention, surface alvéolaire d'absorption) ce qui justifie l'absence d'application de facteur de sécurité dans l'extrapolation des données de l'animal à l'homme.

Ainsi, les seuils d'effets létaux 5 % pour le dioxyde d'azote sont :

TEMPS (min)	SEL 5%	
	mg/m ³	ppm
1	406	216
10	222	118
20	184	98
30	165	88
60	137	73

5.4 CAS DE L'HYDROGENE SULFURE

Pour l'hydrogène sulfuré, les experts toxicologues avaient retenu pour la détermination des seuils d'effets létaux 1 % les résultats obtenus chez la souris lors du calcul des concentrations létales 1 %. Les données expérimentales analysées étaient celles des études de Zwart *et al.* (1990) et Vernot *et al.* (1977) qui sont reportées en annexe A.

Les résultats de concentrations létales 5 % obtenus par l'analyse statistique de ces données sont les suivants :

Temps (min)	CL _{5%} (ppm)	IC
1	1 720	[1 300 - 2 150]
10	769	[649 - 864]
20	605	[517 - 668]
30	526	[446 - 580]
60	414	[342 - 464]

IC : intervalle de confiance à 95%

Le groupe d'experts toxicologues avait retenu les valeurs obtenues chez la souris comme seuils d'effets létaux 1 %. En effet, parmi les données bibliographiques disponibles, il faut souligner la présence de mortalité chez des singes pour une exposition à 500 ppm pendant 35 minutes (Lund, 1966) et la description d'une exposition mortelle humaine pour une exposition d'environ 15 minutes à environ 600 ppm (Simson *et al.*, 1971).

De plus, les données disponibles chez l'homme montrent que les mécanismes d'action toxique de cette substance sont identiques à ceux décrits chez l'animal, ce qui justifie l'absence de facteur d'incertitude pour l'extrapolation des données animales à l'homme. Nous pouvons rappeler que l'hydrogène sulfuré présente à la fois une action irritante locale et une action systémique sur différents organes cibles dont le système nerveux central.

Ainsi, les seuils d'effets létaux 5 % pour l'hydrogène sulfuré sont :

TEMPS (min)	SEL 5%	
	mg/m ³	ppm
1	2 408	1 720
10	1 077	769
20	847	605
30	736	526
60	580	414

6. CONCLUSION

Dans le cadre de la mise en place de la loi du 30 juillet 2003 relative à la prévention des risques technologiques et naturels et le développement de PPRT pour les installations classées, le MEDD a demandé à l'INERIS de déterminer les Seuils d'Effets Létaux (SEL) 5 % pour l'ammoniac, le chlorure de vinyle, le dioxyde d'azote et l'hydrogène sulfuré.

Les seuils d'effets létaux 5 % obtenus sont répertoriés dans le tableau suivant :

Temps	SEL 5 % (ppm)			
	Hydrogène Sulfuré	Ammoniac	Dioxyde d'azote	Chlorure de vinyle
1	1720	28033	216	729 000
10	769	8833	118	277 000
20	605	6267	98	207 000
30	526	5133	88	174 000
60	414	3633	73	130 000

7. REFERENCES

- Appelman L.M., ten_Berge W.F. and Reuzel P.G.** (1982) - Acute inhalation toxicity study of ammonia in rats with variable exposure periods. *Am Ind Hyg Assoc J*, **43**, 9, 662-665.
- Belej M.A., Smith D.G. and Aviado D.M.** (1974) - Toxicity of aerosol propellants in the respiratory and circulatory systems. IV. Cardiotoxicity in the monkey. *Toxicology*, **2**, 4, 381-395.
- Henry M.C., Ehrlich R. and Blair W.H.** (1969) - Effect of nitrogen dioxide on resistance of squirrel monkeys to *Klebsiella pneumoniae* infection. *Arch Environ Health*, **18**, 4, 580-587.
- Henschler D., Stier A., Beck H., Neuman W.** (1960) - Odor thresholds of a few important irritant gases and observations in humans exposed to low concentrations. *Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene*, **17**, 547-570.
- Hine C.H., Meyers F.H. and Wright R.W.** (1970) - Pulmonary changes in animals exposed to nitrogen dioxide, effects of acute exposures. *Toxicol Appl Pharmacol*, **16**, 1, 201-213.
- INERIS** (2003) - Seuils de toxicité aiguë - Méthodologie de détermination des seuils des effets létaux, des effets irréversibles, des effets réversibles et de perception. www.ineris.fr
- INERIS** (2003) - Seuils de toxicité aiguë - Ammoniac (NH₂). www.ineris.fr
- INERIS** (2002) - Seuils de toxicité aiguë -Chlorure de Vinyle. www.ineris.fr
- INERIS** (2004) - Seuils de toxicité aiguë - Dioxyde d'Azote (NO₂). www.ineris.fr
- INERIS** (2000) - Seuils de toxicité aiguë - Hydrogène Sulfuré (H₂S). www.ineris.fr
- JO** (2003) - Loi n° 2003-699 du 30 juillet 2003 relative à la prévention des risques technologiques et naturels et à la réparation des dommages.
- Mastromatteo E., Fisher A.M., Christee H. and Danziger H.** (1960) - Acute inhalation toxicity of vinyl chloride to laboratory animals. *Am Ind Hyg Assoc*, **21**, 5, 394-398.
- Prodan L., Suci I., Pislaru V., Ilea E. and Pascu L.** (1975) - Experimental acute toxicity of vinyl chloride (monochloroethylene). *Ann Acad Sci*, **246**, 154-158
- Simson R.E. and Simpson G.R.** (1971) - Fatal hydrogen sulfide poisoning associated with industrial waste exposure. *Med. J. Aust.*, **1**, 331-334
- Vernot E.H., MacEwen J.D., Haun C.C. and Kinkead E.R.** (1977) - Acute toxicity and corrosion data for some organic and inorganic compounds and aqueous solutions. *Toxicol Appl Pharmacol*, **42**, 417-423.
- Zwart A., Arts J.H.E. and Klokman -.H., J.M.** (1990) - Determination of concentration time mortality relationships to replace LC50 values. *Inhalation Toxicol*, **2**, 105-117

ANNEXE A

Données expérimentales utilisées pour la détermination des concentrations létales 5%

Ammoniac

Espèce	Durée d'exposition (min)	Concentration (ppm)	Mortalité	Référence
Rat	10	30168	0/10	Appelman <i>et al.</i> , 1982
		33668	1/10	
		38030	6/10	
		39197	5/10	
		54461	9/10	
	20	26338	3/10	
		27403	1/10	
		28008	7/10	
		30845	6/10	
		33408	9/10	
	40	18173	2/10	
		19310	5/10	
		22853	5/10	
		23458	8/10	
		24250	7/10	
	60	14213	3/10	
		14731	4/10	
		16272	5/10	
		18000	6/10	
		19066	7/10	
CL₅₀ 10 min = 28 130 mg/m³ CL₅₀ 20 min = 19 960 mg/m³ CL₅₀ 40 min = 13 500 mg/m³ CL₅₀ 60 min = 11 590 mg/m³				

Chlorure de Vinyle

Espèce	Durée d'exposition (min)	Concentration (ppm)	Mortalité	Référence
Souris	5	200 000	0/5	Mastromatteo <i>et al.</i> , 1960
		300 000	0/5	
	20	200 000	0/5	
		300 000	5/5	
	25	100 000	0/5	
		200 000	1/5	
	30	100 000	0/5	
		200 000	1/5	
		300 000	5/5	
	Souris	120	87 975	
97 750			0/40	
107 525			15/76	
112 413			37/90	
117 300			21/39	
127 075			13/20	
136 850			18/20	
141 738			19/20	
146 625			61/61	
195 500			40/40	
CL₅₀ 120 min = 114 856 ppm				

Dioxyde d'azote

Espèce	Durée d'exposition (min)	Concentration (ppm)	Mortalité	Référence
Souris	5	125	0/6	Hine <i>et al.</i> , 1970
		200	4/6	
	10	200	6/6	
	20	200	6/6	
	30	100	2/10	
		125	4/6	
	60	40	0/13	
		50	0/5	
		75	1/6	
		100	8/10	
		125	6/6	
	120	50	0/5	
		75	2/6	
		100	13/14	
	180	45	0/10	
	240	50	0/5	
		75	5/6	
		100	10/10	
		125	6/6	
	480	50	0/5	
75		6/6		
100		10/10		
1440	50	5/10		

Hydrogène Sulfuré

Espèce	Durée d'exposition (min)	Concentration (ppm)	Mortalité	Référence		
Souris	5	652	0/10	Zwart <i>et al.</i> , 1990		
		837	0/10			
		1282	3/10			
	10	652	0/10			
		839	0/10			
		1275	9/10			
	30	314	0/10			
		494	0/10			
		569	0/10			
		617	2/10			
		655	1/10			
		680	3/10			
		722	0/10			
	60	314	0/10			
		492	3/10			
		542	2/10			
		564	3/10			
		657	7/10			
		680	6/10			
	CL₅₀ 10 min = 1127 ppm CL₅₀ 30 min = 777 ppm CL₅₀ 60 min = 658 ppm					
	Souris	60	400		2/10	Vernot <i>et al.</i> , 1977
504			0/10			
635			5/10			
800			8/10			
CL₅₀ 60 min = 634 ppm						