



## Projet européen ACUTEX

Annick Pichard

### ► To cite this version:

Annick Pichard. Projet européen ACUTEX. Rapport Scientifique INERIS, 2005, 2004-2005, pp.38-39. ineris-01868976

**HAL Id: ineris-01868976**

**<https://ineris.hal.science/ineris-01868976>**

Submitted on 6 Sep 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# Projet européen ACUTEX

ANNICK PICHARD

**L**e projet ACUTEX (Acute Exposure) est un projet de recherche financé sur trois ans par la Commission européenne dans le cadre du 5<sup>e</sup> PCRD. Coordonné par l'INERIS, il s'achève à la fin de l'année 2005. L'objectif du projet ACUTEX est de développer une méthodologie européenne permettant de fixer des seuils de toxicité aiguë (A.E.T.Ls – Acute Exposure Threshold Levels) en cas d'émission accidentelle de substance dangereuse à partir d'une Installation Classée. Ces seuils d'effets toxiques sont utilisés pour définir des zones de sécurité dans le cadre de la maîtrise de l'urbanisation et la mise en place de plans de secours d'urgence. Enfin, ACUTEX entre dans le domaine d'application pratique de la Directive Seveso II. Il doit accélérer la mise en place harmonisée de cette directive et améliorer la qualité et la pertinence des études de dangers.

Le projet se déroule en deux phases essentielles :

- ⦿ Le développement de la méthodologie en s'appuyant sur les méthodologies européennes (France - UK - NL) et américaines existantes tout en y introduisant des éléments innovants comme les travaux de modélisation.
- ⦿ La validation de la méthodologie par la détermination de seuils de toxicité aiguë à partir de l'étude de 21 substances dangereuses.

Outre la coordination du projet, l'INERIS a la responsabilité de deux groupes de travail. L'un concerne le développement de la méthodologie et sa validation, le second s'intéresse à la modélisation de la relation dose – effet.

## État d'avancement

Au début de la troisième année du projet, les travaux des différents groupes de travail discutés au sein du Consortium Scientifique et commentés par un « Critical Review Panel » (experts, représentants des Autorités Compétentes et de l'Industrie Chimique) ont permis la rédaction d'un premier projet de la méthodologie permettant de déterminer des seuils de toxicité aiguë.

À ce stade, les points clés qui ont fait l'objet de travaux scientifiques et de débats sont :

- ⦿ La définition des trois niveaux de seuils de toxicité aiguë sur la base d'effets toxiques létaux, irréversibles, réversibles ainsi que la définition d'un « seuil d'alerte sensoriel ».
- ⦿ Le développement d'une procédure de sélection et de classement des substances chimiques à retenir dans le cadre de la gestion des risques. Les propriétés physico-chimiques et toxicologiques sont prises en compte ainsi que la demande des Autorités Compétentes en charge des études de dangers des Installations Classées Seveso. Cette procédure a permis de sélectionner 21 substances à examiner pour la validation de la méthodologie. Il s'agit de : l'acrylonitrile, l'allylamine, l'ammoniac, l'aniline, le disulfure de carbone, le chlore, le dichlorophényl isocyanate, l'oxyde d'éthylène, l'hydrazine, l'acide chlorhydrique, l'acide fluorhydrique, le sulfure d'hydrogène, le méthanol, le dioxyde d'azote, le phénol, le phorate, le phosgène, le trichlorure de phosphore, le propionitrile, le toluène diisocyanate et le nickel tétracarbonyl. Par ailleurs, une 22<sup>e</sup> substance a été étudiée, il s'agit du styrène.
- ⦿ Une étude des propriétés toxicocinétiques et toxicodynamiques de quelques substances chimiques afin de définir plus précisément le degré de susceptibilité au sein de sous-populations sensibles.

**21 SUBSTANCES À  
EXAMINER POUR LA  
VALIDATION DE LA  
MÉTHODOLOGIE.**

L'identification des populations sensibles en cas d'exposition aiguë de courte durée par voie respiratoire montre que, pour les effets locaux (appareil respiratoire), les asthmatiques sont les plus sensibles. Pour les effets systémiques, ce sont les nouveaux-nés qui sont les plus vulnérables.

► Des travaux sur la modélisation des relations dose-réponse.

Une revue des modèles de toxicité systémique générale a conduit à la rédaction d'un rapport (« Modelling categorical toxicity data ») qui propose l'introduction de concepts toxicocinétiques pour une analyse plus robuste des relations dose-réponse. On a ensuite développé des modèles de type pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) qui permettent le couplage entre les modèles dose-réponse empiriques et les modèles toxicocinétiques.

L'implémentation en langage C et sous interface Web de ces modèles a été développée. Un test intensif de ce logiciel au moyen des études de cas est en cours. Une méthode de vérification et de validation de ces modèles, dans le cadre statistique bayésien, sera bientôt disponible.

La validation, ou tout au moins la vérification de l'adéquation des modèles aux données, est une nécessité, car tous ces modèles ont une forme fonctionnelle fixe. Pour tenir compte de l'incertitude sur la forme des modèles, un modèle semi-paramétrique de relation dose-réponse a été développé et un article scientifique est en cours de rédaction.

Le problème du choix du meilleur modèle parmi ceux qui sont disponibles se pose naturellement. Un tel choix est facilité par une évaluation de l'incertitude totale liée à un modèle donné. Un article sur l'analyse d'incertitude pour l'évaluation des risques a été rédigé dans le cadre d'un ouvrage paru en 2005. La validation de la méthodologie du premier projet est en cours et s'effectue par la détermination de seuils de toxicité pour les 21 substances chimiques qui ont été retenues.

À ce stade, plusieurs points font également l'objet de débats et de discussions :

► La validation des logiciels mis au point par l'INERIS.

► L'utilisation des facteurs d'incertitude. Enfin, en parallèle des travaux scientifiques, un important effort de valorisation et de diffusion auprès des utilisateurs finaux a été effectué par la rédaction d'une brochure descriptive du projet, la mise à disposition d'informations sur le site Internet ([www.acutex.info](http://www.acutex.info)) et la réalisation de séminaires, notamment dans le cadre de conférences telles que celle de la Society for Risk Analysis (SRA) qui s'est tenue à Paris en novembre 2004. ●

## Références

■ M Wood, A Pichard, U Gundert-Remy, and C de Rooij

Acutex: A European research project to develop a methodology for acute exposure values. *Journal of Hazardous Materials* (en cours).

■ F. Y. Bois, C. Diack

Uncertainty analysis: the Bayesian approach in "Quantitative Methods for Cancer and Human health Risk Assessment" Edler L. and Kitsos C.P., Eds. Wiley, 2005.

■ C. Diack, F.Y. Bois

Pharmacokinetics pharmacodynamics models for categorical toxicity data. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2005, vol. 41, pp. 55-65.

■ C. Diack, F.Y. Bois

Dynamic survival models for mortality data (en cours).

■ Abraham K., Mielke H., Huisinga W., Gundert-Remy U. (2005)

Internal exposure of children by simulated acute inhalation of volatile organic compounds: the influence of chemical properties on the child/adult concentration ratio. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*, vol. 96, 2005, pp. 242-243.

■ Mielke H., Gundert A., Abraham K., Gundert-Remy U. (2005)

Acute inhalative exposure assessment: derivation of guideline levels with special regard to sensitive subpopulations and time scaling, *Toxicology* (sous presse).