

Evaluation des risques pour la santé humaine : méthodologie

L'évaluation des risques pour la santé humaine est née aux Etats-Unis, à l'aube des années quatre-vingt, des travaux du *Scientific committee on problems of the environment*. Elle a été développée par le NRC¹ et l'US-EPA² (NRC, 1983 ; Krewski et Birkwood, 1987).

Selon la définition donnée par le NRC en 1983, l'évaluation des risques sanitaires est «... l'utilisation de faits [scientifiques] pour définir les effets sur la santé d'une exposition d'individus ou de populations à des matériaux ou à des situations dangereuses ».

L'intention explicite était de développer un cadre méthodologique permettant l'usage de résultats de recherche dans des stratégies de gestion du risque sanitaire scientifiquement fondées : définition de valeurs limites d'exposition humaine, de normes d'émission ou de dépollution, mais aussi établissement de priorités dans le calendrier des réglementations et des programmes de recherche. Ce type d'analyse permet de traiter tant des situations génériques, à l'échelle d'une population entière (*public health risk assessment*), que des cas très spécifiques ou ponctuels d'exposition humaine à un ou plusieurs agents dangereux (*site specific risk assessment*).

Principes de la démarche

Les interactions entre la santé humaine et les faibles doses de polluants environnementaux ont été les premières concernées par l'évaluation de risque, du fait de l'incertitude scientifique liée aux difficultés d'observation de tels phénomènes. L'évaluation quantitative des risques sanitaires (EQRS) a pour la première fois été appliquée aux rayonnements ionisants et son champ d'application s'est rapidement étendu aux substances chimiques cancérigènes. Il intéresse désormais les risques sanitaires de toute origine, y compris microbiologique, tous les milieux de l'environnement, et s'étend maintenant à l'étude des impacts sur les écosystèmes.

L'EQRS apprécie la qualité et fait la synthèse des résultats de l'ensemble des secteurs pertinents d'investigation, du niveau moléculaire à celui des populations, au travers d'une démarche systématique. Celle-ci est structurée en

1. *National Research Council.*

2. *United States Environmental Protection Agency.*

quatre étapes successives (NRC, 1983 ; US-EPA, 1989 ; CE, 1993) dont l'ordre peut varier mais qui doivent toujours être bien différenciées : l'identification des dangers, la définition des relations dose-réponse, l'évaluation de l'exposition humaine et la caractérisation des risques sanitaires (figure 1).

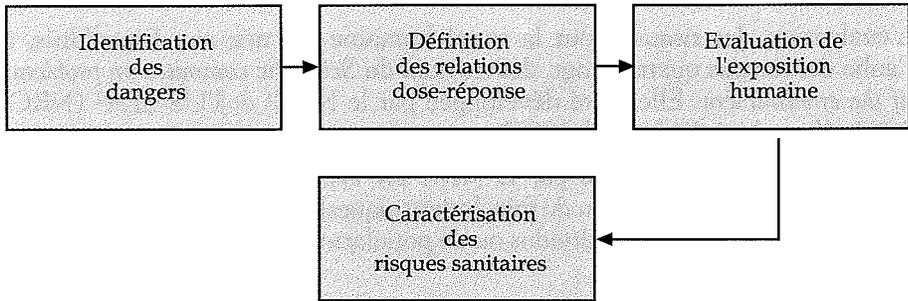


Figure 1 : Evaluation en quatre étapes des risques pour la santé humaine

Les études se référant à l'EQRS doivent respecter deux grands principes : la cohérence dans le traitement de l'information, les méthodes mises en œuvre et les choix effectués, et la transparence qui consiste à expliquer les critères de sélection de données et les hypothèses émises, à fournir les calculs intermédiaires et à référencer toutes les sources bibliographiques et documentaires, de sorte que les résultats soient vérifiables par des tiers et, le cas échéant, réfutables.

Si la démarche a pour vocation de solliciter l'apport de nombreux domaines situés hors du champ de la biologie et de la médecine, ce qui lui confère une dimension interdisciplinaire, il n'en reste pas moins que son objet est la santé des individus ou d'une population. L'évaluation des risques sanitaires est donc une pratique de santé publique à part entière.

Identification des dangers

Un danger est un effet sanitaire indésirable. Il peut s'agir du changement de l'aspect d'un organe ou d'une altération transitoire ou définitive de ses fonctions, de troubles du comportement, d'une malformation fœtale ou d'un retard de croissance, d'une mutation génétique, d'une tumeur bénigne ou maligne, au pire d'un décès. Concernant les pollutions chimiques, le danger est un effet toxique lié à l'action d'une ou plusieurs substances sur l'organisme humain.

Déterminants

On distingue deux grands types de dangers, en fonction de l'intensité et de la durée du contact :

- les effets aigus – toux, irritation des muqueuses, troubles neurologiques, diarrhée... – sont liés à une exposition courte mais à forte dose : ils sont immédiats et disparaissent en général spontanément quand cesse l'exposition ;
- les effets chroniques – atteintes organiques, cancers, hémopathies – sont en rapport avec une exposition faible et prolongée : ils surviennent avec un temps de latence qui peut atteindre plusieurs décennies et sont habituellement irréversibles en l'absence de traitement.

Ainsi, l'inhalation aiguë d'une dose élevée de benzène provoque une dépression du système nerveux central, tandis qu'il est établi qu'une exposition respiratoire chronique à des doses faibles de ce solvant peut être responsable d'une hémopathie maligne ou d'autres troubles hématologiques et immunologiques.

La porte d'entrée dans l'organisme détermine souvent l'organe cible et la nature du danger, la toxicité d'une substance pouvant s'exercer directement sur les cellules de la barrière biologique et/ou dépendre de la voie métabolique qui lui correspond. Le benzo[*a*]pyrène, par exemple, induit essentiellement des tumeurs malignes au niveau de l'organe de pénétration (ATSDR, 1995), tandis que l'exposition chronique au benzène provoque une leucémie aiguë myéloïde, par voie respiratoire comme par voie orale (IPCS, 1993a).

À côté de ces facteurs que l'on pourrait qualifier d'externes, les caractéristiques du sujet exposé influencent beaucoup la toxicité d'une substance chimique et la susceptibilité au risque de cancer (Stucker, 1999). Il s'agit, notamment, de la sensibilité immunologique (ou psychologique) aux agents xénobiotiques, des capacités biologiques de détoxification et de réparation des agressions, elles-mêmes liées au génotype, à l'âge et à l'état physiologique de l'individu.

Méthodes d'identification

Le danger est identifié à partir d'études ayant permis d'établir une relation causale entre la survenue d'un ou plusieurs effets toxiques sur un organisme vivant et l'exposition à une substance chimique, selon le type de contact (voie, intensité, durée) considéré dans l'évaluation. Une molécule toxique peut être responsable de plusieurs dangers et atteindre différents organes pour une même voie et une même intensité d'exposition ; si tel est le cas, c'est l'effet qui survient à plus faible dose qui est retenu à cette étape et/ou le danger le plus sévère (tumeur et hémopathie maligne).

Le constat d'un manque total de connaissances, concernant une substance, est l'un des critères devant conduire à la programmation d'études appropriées.

Des méthodes de prédiction rapide de la toxicité d'une substance, ou d'un mélange, sont déjà disponibles (par exemple le test d'Ames de mutagenicité) ou en développement : expérimentation sur culture cellulaire ou sur embryon, modélisation pharmacocinétique fondée sur la biologie ou étude de la relation structure-activité d'une molécule (Taningher et coll., 1997). La transposition de leurs résultats à des organismes vivants, intègres et pluriorganiques n'est cependant pas toujours possible. Ces méthodes sont plutôt utilisées pour fournir un premier niveau d'information qui permet de sélectionner les produits chimiques devant faire l'objet d'études mieux adaptées à l'analyse quantifiée du risque pour la santé humaine.

Les informations utiles sur les effets néfastes liés à une exposition à un agent chimique sont donc pour l'heure issues d'expérimentations animales ou, moins souvent, d'observations réalisées chez l'homme.

L'épidémiologie présente l'avantage d'éviter l'incertitude liée à la transposition à l'espèce humaine d'une toxicité uniquement prouvée chez d'autres espèces. Les données humaines sont habituellement établies lors d'études réalisées en milieu professionnel, où les expositions sont plus fortes, moins composites et mieux contrôlées qu'en situation environnementale. Toutefois, l'interprétation des résultats épidémiologiques est gênée par la taille réduite des effectifs, par le manque d'information sur les covariables (Samet et coll., 1998) ou encore sur les niveaux et les voies d'exposition.

Quand elles font défaut, l'attitude qui prévaut est de suspecter un effet nocif sur l'être humain si la substance s'est avérée dangereuse, lors d'études animales, sur une ou plusieurs autres espèces jugées aussi sensibles que l'homme.

Dans un cas comme dans l'autre, les données observables sont recueillies pour de fortes expositions. La pertinence de leur usage dans la plage des faibles doses, habituelles en exposition environnementale mais pour lesquelles la causalité est difficile voire impossible à établir, soulève des interrogations légitimes par rapport au phénomène d'hormésis (Hart et Frame, 1996) : des substances chimiques – oligo-éléments métalliques, alcool, médicaments – sont connues pour ne pas être nocives à petites doses, ou avoir des effets bénéfiques, et devenir toxiques à doses plus élevées.

En tout état de cause, la toxicité chez l'animal et *a fortiori* chez l'homme de nombreux agents chimiques, pris isolément, est encore mal connue ou ignorée, tant les substances sont nombreuses et les progrès de la chimie industrielle rapides.

Cas des mélanges de substances toxiques

Les connaissances sur la toxicité des mélanges d'agents chimiques dangereux sont quasiment inexistantes, pourtant l'homme est rarement exposé à une seule molécule toxique. Leur amélioration est un grand sujet d'intérêt et de recherche (Hansen et coll., 1998 ; Carpenter et coll., 1998).

En l'absence d'une information spécifique sur le mélange considéré, il est convenu de considérer en évaluation de risque qu'il n'y a pas d'interaction entre les effets des molécules en présence (Mumtaz, 1995).

Des auteurs se tournent vers l'étude de mélanges jugés typiques d'une source de pollution (Goldstein, 1994 ; Culp et coll., 1998). La validité de données toxicologiques obtenues avec un mélange standard, appliquées à un cas spécifique d'exposition humaine, est discutable : les alliages sont tous différents, dans les proportions relatives et la nature de leurs constituants ; la composition de mélanges complexes, prélevés sur un ou plusieurs sites, n'est pas totalement définie et peut inclure des agents toxiques non identifiés ; les proportions des divers constituants à la source, par le jeu des transferts, ne sont plus les mêmes au moment de l'exposition ; tous les composés présents n'ont pas le même organe cible ni le même potentiel de toxicité ; enfin, les interactions entre molécules peuvent dépendre de phénomènes de saturation métabolique. Par exemple, parmi les neuf hydrocarbures aromatiques monocycliques mesurés dans les sols d'un ancien site industriel, la part de toluène varie de 2,6 % à 81,3 % (Empereur-Bissonnet, 1996) ; or le toluène, sans effet cancérigène connu, pourrait avoir un rôle antagoniste sur l'activité génotoxique du benzène, en détournant à son profit la voie métabolique commune aux deux hydrocarbures (Bond et Medinsky, 1995). Cette information qualitative ne peut toutefois pas être intégrée en évaluation de risque, car la proportion ou la dose des deux toxiques nécessaire à cet effet protecteur est inconnue.

En l'état actuel des connaissances, c'est donc l'hypothèse d'une absence d'interaction qui est retenue, ou d'une simple addition des risques lorsque le mécanisme d'action toxique et l'organe cible de plusieurs substances sont identiques (US-EPA, 1989). Cette dernière hypothèse sous-tend l'approche des facteurs d'équivalence toxique, abordée au chapitre suivant.

Classification des substances dangereuses

Les molécules toxiques font l'objet de classifications fondées sur le niveau de preuve de leur effet cancérigène chez l'homme et/ou chez l'animal. Nous présentons ci-dessous (tableau I) les deux systèmes les plus couramment utilisés quand le risque évalué est en rapport avec une exposition chronique à faibles doses. Ils ont été conçus par l'US-EPA (1989) et par le Centre international de recherche contre le cancer (WHO, 1987).

La classe des substances chimiques, évaluées par ces deux organisations, est consultable en ligne sur le réseau internet (CIRC, 1999 ; US-EPA, 1999).

La Commission européenne (CE, 1967) propose une classification assez proche des précédentes, en vue de l'étiquetage des produits toxiques. Elle comprend trois catégories :

- substances que l'on sait être cancérigènes pour l'homme ;
- substances devant être assimilées à des substances cancérigènes pour l'homme ;

- substances préoccupantes pour l'homme en raison d'effets cancérogènes possibles.

Tableau I : Classifications fondées sur le niveau de preuve de cancérogénicité – exposition chronique à faibles doses

Niveau de preuve	US-EPA	CIRC
Cancérogène chez l'homme	A	1
Cancérogène probable chez l'homme	B1 et B2	2A
Cancérogène possible chez l'homme	C	2B
Inclassable	D	3
Probablement non cancérogène	E	4

Définition des relations dose-réponse

La relation dose-réponse, spécifique d'une voie d'exposition, établit un lien entre la dose de substance dangereuse mise en contact avec l'organisme et l'occurrence d'un effet toxique. Pour les besoins de l'évaluation quantitative des risques sanitaires, cette fonction est synthétisée par une entité numérique appelée indice ou valeur toxicologique de référence. Cet indice synthétique doit permettre d'estimer le risque de survenue d'un effet pour une dose quelconque que pourraient recevoir des individus exposés.

Deux grandes catégories de relations dose-réponse sont considérées en évaluation de risque, selon des hypothèses conventionnelles sur les mécanismes mis en jeu dans la survenue des effets toxiques.

Effets toxiques à seuil (déterministes)

Ils correspondent aux effets aigus et aux effets chroniques non cancérogènes, non génotoxiques et non mutagènes, dont la gravité est proportionnelle à la dose. Selon cette approche classique de la toxicité, les effets dits systémiques ne surviennent que si une certaine dose est atteinte et dépasse les capacités de détoxification, de réparation ou de compensation de l'organisme : il existe donc une dose limite en dessous de laquelle le danger ne peut apparaître. Dans ce cas, la valeur de référence est un indice d'innocuité qui s'exprime de manière différente selon que le contact se fait par voie orale (ou cutanée) et par voie respiratoire. Le danger n'a théoriquement pas lieu de survenir si ces seuils ne sont pas dépassés.

Pour une exposition orale (ou cutanée), l'indice est appelé dose journalière admissible (DJA) et s'exprime en mg/kg.j (milligramme de substance chimique par kilogramme de poids corporel et par jour). La DJA³ correspond à la quantité de toxique, rapportée au poids corporel, qui peut vraisemblablement être administrée à un individu sans provoquer d'effet nuisible.

Pour la voie respiratoire, il est convenu d'utiliser la concentration admissible dans l'air (CAA) qui s'exprime en mg ou en µg/m³ (milligramme ou microgramme de substance chimique par mètre cube d'air ambiant). Elle définit la teneur maximale théorique en composé toxique de l'air ambiant qu'un individu peut inhaler sans s'exposer à un effet nuisible.

Les valeurs toxicologiques de référence des effets à seuil sont établies selon la méthode dite « NOAEL/Facteurs de sécurité » (US-EPA, 1989 ; WHO, 1987). Le NOAEL⁴ est le plus fort niveau d'exposition n'ayant pas provoqué d'effet observable au cours d'un essai expérimental ou d'une étude épidémiologique. Cette dose – ou cette concentration dans l'air – est divisée par le produit de plusieurs facteurs de sécurité qui tiennent compte de :

- la variabilité interespèces (transposition animal-homme de données expérimentales) ;
- la variabilité intra-espèce ou interindividuelle (sensibilité particulière de certains individus) ;
- l'inadéquation de la durée de l'étude (si la période d'observation est insuffisante) ;
- l'usage d'un LOAEL⁵ plutôt qu'un NOAEL ;
- l'inadéquation de la voie d'exposition (par exemple transposition à la voie orale des données observées par voie respiratoire) ;
- et d'autres éventuelles insuffisances méthodologiques de l'étude.

Le nombre de facteurs de sécurité – ou facteurs d'incertitude – et leur valeur numérique, qui est en général comprise entre 1 et 10, sont variables d'une équipe à l'autre, si bien que les résultats d'une même étude toxicologique peuvent aboutir à des indices de référence différents (Chou et coll., 1995).

Toutefois, le facteur de sécurité considérant la variabilité intra-espèce est quasiment toujours appliqué avec sa valeur maximale. Il est spécialement destiné à prendre en compte l'incertitude liée à la sensibilité particulière de certains individus d'une population, comme les enfants, les sujets âgés, les femmes enceintes ou toute autre personne particulièrement réceptive aux substances chimiques (par exemple : allergique, hémodialysé, susceptibilité

3. En anglais, selon les organisations qui les établissent, les DJA sont nommées *Reference dose* (US-EPA), *Minimal risk level* (ATSDR), *Tolerable daily intake* (OMS et RIVM).

4. *No observed adverse effect level*.

5. *Lowest observed adverse effect level* (dose ou concentration la plus faible ayant provoqué un effet toxique observable).

génétique). En théorie, les valeurs toxicologiques de référence peuvent ainsi être utilisées pour une population générale, incluant des groupes sensibles ou fragiles.

Les indices toxicologiques sont définis pour un temps d'exposition donné (US-EPA, 1994 ; Chou et coll., 1995) : exposition aiguë (quelques heures à quelques jours), subchronique (quelques jours à quelques mois) ou chronique (une ou plusieurs années). Il est donc impératif de vérifier l'adéquation des valeurs toxicologiques utilisées dans une évaluation de risque avec la durée d'exposition considérée dans l'étude.

Effets toxiques sans seuil (stochastiques)

Il s'agit, pour l'essentiel, des effets cancérogènes génotoxiques (et des mutations génétiques), pour lesquels la fréquence – mais non la gravité – est proportionnelle à la dose. Ces effets réputés sans seuil pourraient apparaître quelle que soit la dose reçue par l'organisme. L'approche probabiliste conduit à considérer qu'il existe un risque, infime mais non nul, qu'une seule molécule pénétrant dans le corps humain provoque des changements dans une cellule à l'origine d'une lignée cancéreuse.

La valeur toxicologique de référence est alors un excès de risque unitaire (ERU) de cancer. Spécifique d'un effet et d'une voie d'exposition, l'ERU⁶ est la limite supérieure de la probabilité supplémentaire – par rapport à un sujet non exposé – qu'un individu contracte un cancer s'il est exposé toute sa vie à 1 unité de dose du composé chimique cancérogène.

Pour la voie orale (et cutanée), l'ERU est l'inverse d'une dose et s'exprime en $(\text{mg}/\text{kg}\cdot\text{j})^{-1}$. Il fournit la probabilité individuelle, théorique, de contracter un cancer pour une exposition vie entière égale à 1 mg/kg.j de produit toxique.

Pour la voie respiratoire, l'ERU⁷ est l'inverse d'une concentration dans l'air et s'exprime en $(\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$. Il représente la probabilité individuelle de contracter un cancer pour une concentration de produit toxique de 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ dans l'air inhalé par un sujet pendant toute sa vie.

Comme pour les DJA ou les CAA, les excès de risque unitaire sont établis à partir des relations dose-réponse observées chez l'animal de laboratoire ou, parfois, chez l'homme. Dans la plupart des cas, les études portent sur de fortes doses de produit chimique, les probabilités de survenue d'un cancer aux niveaux d'exposition environnementale étant d'ordinaire trop faibles pour avoir une traduction statistiquement mesurable au cours des études expérimentales ou épidémiologiques : il faudrait pour cela disposer de milliers d'animaux ou d'hommes exposés de manière identique. Au problème de la transposition animal-homme, réalisée ici par un ajustement sur le poids corporel

6. En anglais : *cancer potency factor* ou *slope factor*.

278 7. En anglais : *inhalation unit risk*.

(US-EPA, 1999), s'ajoute celui de l'extrapolation haute dose/basse dose des données observées. Trois catégories de modèles d'extrapolation (droite de régression, statistique, mécaniste) permettent d'estimer les risques encourus aux faibles et très faibles doses. Ces modèles ajustent correctement les résultats enregistrés à fortes doses et, pour certains, intègrent sous forme mathématique les connaissances portant sur les mécanismes de la cancérogenèse. Toutefois, leurs prédictions dans le domaine des expositions faibles s'éloignent parfois beaucoup les unes des autres : pour une même dose de toxique, l'écart numérique entre les risques estimés par deux modèles peut atteindre plusieurs ordres de grandeur (Bard, 1998).

Si l'épidémiologie peut contribuer à sélectionner l'extrapolation qui prédit le mieux les observations humaines disponibles (Samet et coll., 1998), il est le plus souvent impossible de vérifier quel est le modèle fournissant à faibles doses les estimations les plus justes. Face à cette incertitude, l'outil le plus souvent utilisé est le modèle multi-étapes linéarisé (Lagoy, 1994 ; US-EPA, 1989 ; WHO, 1987). Il offre la sécurité d'être l'un des modèles mécanistes les plus conservatoires, c'est-à-dire qu'il fournit la plus forte probabilité de cancer pour une dose donnée de substance toxique.

Les excès de risque unitaire permettent d'estimer les probabilités individuelles de survenue d'un cancer pour des expositions qui durent la vie entière du sujet soit, par convention, 70 années. Dès lors, si l'exposition est inférieure à cette durée, il est indispensable de transformer la dose moyenne journalière (DMJ) ingérée, inhalée ou cutanée en une DMJ « vie entière » qui puisse être placée sur la courbe dose-réponse. Cette pondération est réalisée sous l'hypothèse d'un cumul de dose : le risque de cancer en rapport avec une unité de dose quotidienne reçue pendant 10 ans est équivalent au risque lié à la moitié de cette dose délivrée pendant 20 ans.

L'ERU, qui représente la pente de la courbe dose-réponse, correspond généralement à la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la probabilité de réponse.

Etant une estimation haute de la probabilité d'apparition d'un cancer par unité de dose, cet indice est applicable à tous les individus d'une population, qu'ils appartiennent ou non à un groupe sensible.

À l'instar des valeurs toxicologiques propres aux effets à seuil, les ERU fournissent en règle générale des estimations de risque pour des doses administrées, c'est-à-dire des doses externes. Ces indices ne peuvent être comparés qu'à des doses externes, mesurées ou estimées à l'étape d'évaluation de l'exposition. Toute autre comparaison nécessite des ajustements particuliers, soit des indices de référence soit des doses auxquelles sont exposés les individus ou les populations.

Enfin, qu'elles soient issues d'études expérimentales ou épidémiologiques, il n'existe de valeurs toxicologiques de référence que pour quelques centaines de substances chimiques et, parmi elles, on ne dispose pas d'indice pour toutes les

voies et durées d'exposition pouvant être prises en compte dans les études d'évaluation du risque sanitaire.

À l'heure actuelle, il n'existe aucune valeur toxicologique pour la voie cutanée. L'analyse du risque en lien avec cette exposition nécessite de transposer une valeur toxicologique d'une autre voie, en particulier la voie orale (US-EPA, 1992).

Concepts remis en cause

La distinction entre effets toxiques à seuil et sans seuil est opérationnelle mais n'est pas strictement scientifique. Elle fait actuellement l'objet d'un vaste débat scientifique. Ainsi, l'approche probabiliste reste controversée sur l'effet cancérigène (sarcome des tissus mous) de la dioxine dite de Seveso, pour ne citer que ce composé qui suscite beaucoup d'inquiétude. Il existe par ailleurs des exemples *a contrario*, comme les effets non cancérigènes d'une exposition chronique au plomb (troubles neuropsychiques, hypertension artérielle) pour lesquels aucun seuil d'innocuité n'a pu être établi. Néanmoins, en dehors de quelques exceptions notables et dans l'attente d'un consensus international sur cette question essentielle, la typologie des relations dose-réponse opposant les effets systémiques « à seuil » aux effets cancérigènes « sans seuil » est la plus fréquemment utilisée pour évaluer les risques pour la santé humaine, quand bien même cette position relèverait plutôt de la précaution que de la science.

Par ailleurs, la méthode de dérivation d'un NOAEL ou d'un LOAEL en une dose ou une concentration admissible est controversée. D'une part, la valeur numérique de ces seuils est très dépendante des conditions d'observation (effectif des sujets exposés, nombre, niveau et espacement des doses testées, nature et mesure des effets pris en compte). D'autre part, elle ne permet pas de quantifier le risque : le résultat de l'évaluation est ici qualitatif, la population exposée étant en dessous ou au-dessus du seuil théorique d'innocuité. Les modèles d'extrapolation haute dose/basse dose, actuellement utilisés pour estimer le risque d'apparition d'un effet sans seuil, sont également remis en cause. Des méthodes alternatives de définition des relations dose-réponse ont été proposées et sont discutées, pour les effets cancérigènes et pour les effets non cancérigènes (Crump, 1984 ; Clewell et Andersen, 1989 ; US-EPA, 1996).

Cas des mélanges de substances toxiques

Il n'existe pas encore de relation dose-réponse pour les mélanges de composés toxiques. Cependant, des facteurs d'équivalence toxique (FET) sont maintenant utilisés afin de définir les relations dose-réponse pour des substances chimiques issues de la même famille.

Le concept de FET est fondé sur les hypothèses que l'organe cible et l'activité toxique sont identiques pour chaque molécule apparentée et qu'il n'y a pas d'interaction toxicocinétique et toxicodynamique : elles autorisent au final d'additionner le risque cancérigène lié à une coexposition. Ces facteurs d'équivalence permettent alors de quantifier le pouvoir cancérigène des membres d'un même groupe chimique, en fonction de celui d'une substance de référence, quand les études toxicologiques n'ont pas fourni de données spécifiques à chacun d'eux (US-EPA, 1996).

À ce jour, seules deux familles de substances bénéficient de cette procédure, les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) et les dioxines. La valeur 1 est attribuée au FET du chef de file du groupe, la 2,3,7,8-TCDD pour les dioxines et le benzo[a]pyrène pour les HAP, et une valeur exprimant leur potentiel toxique relatif est donnée au FET des autres congénères. Le produit du facteur d'équivalence toxique d'un composé par l'excès de risque unitaire de la substance prise en référence fournit alors la relation dose-réponse.

Plusieurs jeux de facteurs d'équivalence toxique ont été publiés pour les HAP (Nisbet et Lagoy, 1992 ; Collins et coll., 1998), mais selon l'US-EPA des données adéquates à l'usage des FET n'ont été produites que pour les dioxines (US-EPA, 1996), avis qui n'est pas partagé par tous les auteurs (Safe, 1998). La confiance que l'on peut accorder aux FET n'est certes pas totale ; ils ont néanmoins le mérite d'éviter l'exclusion de composés cancérigènes des calculs de risque alors que leur présence dans l'environnement humain étudié est attestée par les analyses de laboratoire.

Evaluation de l'exposition humaine

L'exposition, dont la définition générale est le contact entre un organisme vivant et une situation ou un agent dangereux, peut ici être considérée comme la concentration d'une substance chimique dans le ou les milieux pollués en contact avec l'homme. La dose est la quantité de cette molécule présentée à la barrière biologique de l'individu exposé (dose externe) ou l'ayant traversé (dose interne), par unité de poids corporel et par unité de temps (mg/kg/j).

L'évaluation de l'exposition consiste, d'un côté, à identifier les personnes exposées (âge, sexe, caractéristiques physiologiques, éventuelles pathologies et sensibilité, budgets espace-temps, effectifs) et les voies de pénétration des agents toxiques. De l'autre, elle doit quantifier la fréquence, la durée et l'intensité de l'exposition à ces substances – exprimée par une dose moyenne journalière ou, pour l'inhalation, par une concentration moyenne dans l'air – pour chaque voie pertinente.

Cette étape, la plus complexe de l'EQRS, a donc pour objectif de relier la concentration de la molécule toxique dans les différents vecteurs d'exposition

aux doses présentées aux trois portes d'entrée de l'organisme humain : orale, respiratoire et cutanée (auxquelles s'ajoute la voie transplacentaire pour les expositions *in utero*). Les caractéristiques physico-chimiques des molécules toxiques et des milieux environnementaux, qui conditionnent les transferts et la biodisponibilité des polluants, vont jouer un rôle primordial dans cette relation, de même que la physiologie et le mode de vie des sujets exposés.

Méthodes directes

L'exposition humaine est quantifiée par la mesure individuelle des doses reçues par chacune des voies de pénétration de la substance dangereuse dans le corps humain.

L'une des modalités est de mesurer l'exposition au point de contact : il faut équiper les personnes de capteurs (atmosphérique, cutané) ou, pour la voie orale, prélever par exemple une fraction de tous les aliments consommés, puis mesurer la teneur en polluants des vecteurs d'exposition ainsi recueillis. Ces mesures personnalisées, associées à la quantification du volume ou de la masse de médias mis tous les jours en contact avec l'organisme, vont permettre de quantifier les doses journalières externes de substances toxiques inhalées, ingérées ou touchées.

L'autre manière de procéder est plus juste car elle renseigne sur la quantité de substance ayant traversé les barrières biologiques, c'est-à-dire sur la dose interne. Il s'agit de rechercher la présence d'un biomarqueur d'exposition dans le sang, les urines, la peau, le cheveu, etc. Le biomarqueur est la substance chimique elle-même, l'un de ses métabolites ou son association avec une molécule cible (IPCS, 1993b) : ADN, albumine, hémoglobine. La détection et le mesurage de la concentration biologique d'un tel marqueur permettent de confirmer la pénétration du toxique dans l'organisme et d'établir une relation avec le niveau global, toutes voies confondues, de l'exposition humaine.

La méthode directe est précise mais se heurte à de multiples difficultés. Elle nécessite des appareillages spéciaux et une participation active du public. Elle est coûteuse et pose notamment des problèmes éthiques quand il s'agit de réaliser des prélèvements invasifs pour doser un ou plusieurs biomarqueurs. Les teneurs biologiques en marqueurs sont encore d'interprétation délicate, certains biomarqueurs peuvent être des métabolites communs à plusieurs toxiques ou encore avoir disparu au moment des prélèvements (Gift et coll., 1991). De plus, elles sont difficilement exploitables pour quantifier les risques sanitaires, les relations dose-réponse n'étant pas encore établies pour ces mesures intégratrices. Enfin, dans le cadre d'une évaluation spécifique à un site mais portant sur des polluants largement répandus dans l'environnement, comme les HAP et les dioxines, l'usage de bio-indicateurs ne permet pas de déterminer la part de l'exposition relevant de la situation étudiée.

Méthodes indirectes

Les méthodes indirectes de quantification de l'exposition humaine produisent et exploitent des données enregistrées à l'échelle collective et, de ce fait, sont plus approximatives que les précédentes. Il s'agit également de mesurer les teneurs en polluants dans les différents médias environnementaux et les quantités quotidiennement consommées de chacun de ces vecteurs, mais on ne peut pas ici raccorder les résultats à un individu particulier. En fait, l'exposition humaine n'est pas toujours accessible à la mesure pour des raisons pratiques, techniques, financières ou, comme c'est souvent le cas, parce que l'étude est de nature prédictive : l'évaluation porte sur une situation future – par exemple un projet d'installation d'une activité industrielle – et l'exposition à évaluer n'existe pas encore. Pour pallier ces inconvénients, il est courant de combiner des mesures effectuées sur le terrain à des estimations ayant deux origines possibles : la transposition et la modélisation.

Dans le premier cas, il s'agit d'utiliser des données relevées ailleurs que sur le site étudié voire d'informations de portée générale, et la pertinence de leur transposition doit être discutée par l'évaluateur. Par exemple, en l'absence d'une information spécifique sur la quantité moyenne ingérée par an de légumes autoproduits sur un site pollué, il semble raisonnable de se référer aux résultats régionaux d'une enquête nationale sur la consommation alimentaire des Français plutôt que d'exploiter des données américaines. Dans le second cas, les phénomènes de transfert de la substance chimique depuis le milieu-source de pollution vers les autres médias (air, sol, poussière, eau, chaîne alimentaire, lait maternel) sont traduits sous forme de fonctions mathématiques.

À partir des mesures de concentrations (ou de flux) en substance toxique dans le milieu initialement pollué, le modèle estime les concentrations attendues en d'autres lieux géographiques et/ou dans les autres compartiments de l'environnement humain potentiellement atteints ; les prédictions peuvent aussi concerner l'évolution temporelle des teneurs en polluant. Il est habituel d'associer à ce type de modèle une deuxième étape de simulation qui va estimer les doses moyennes journalières administrées à l'homme *via* tous les vecteurs possibles d'exposition, répartis selon les trois principales voies de pénétration dans l'organisme. C'est ainsi que se construit un modèle d'exposition humaine multimédia. La modélisation des transferts et de l'exposition humaine, obligatoire dans les études prospectives mais fréquente dans les évaluations portant sur des expositions actuelles, doit inciter à une grande prudence. Ces modèles complexes reposent sur des observations expérimentales, souvent partielles et éloignées des conditions de terrain, sur des simplifications et des hypothèses *a priori* conservatoires. Leurs prédictions sont donc sujettes à caution, d'autant qu'il est rare qu'elles aient été validées. En outre, il est indispensable de connaître la structure et les codes de calcul du logiciel employé pour comprendre la signification des estimations obtenues et au besoin procéder aux corrections et ajustements nécessaires : prise en compte

plus fine que ne le permet le modèle de la fréquence ou de la durée d'exposition, transformation d'une dose interne en une dose externe...

Les paramètres (non constants) dont dépendent les doses reçues par l'homme peuvent être décrits de manière déterministe par un indicateur unique : moyenne ou borne d'un intervalle de confiance, médiane ou autre percentile d'une distribution. De plus en plus fréquemment, c'est une fonction de densité de probabilité qui est employée pour prendre en compte la variabilité et/ou les défauts de connaissance des paramètres incertains (Mackone, 1994 ; US-EPA, 1997). Par des procédures d'échantillonnage aléatoire des valeurs possibles de ces variables d'entrée, telles que l'analyse dite de Monte Carlo, l'approche stochastique permet de définir les doses en termes de fonctions cumulées de probabilité qui reflètent toutes les doses possibles reçues par la population exposée dans la situation étudiée. Néanmoins, elle accroît sensiblement les besoins d'information, puisqu'il faut disposer de la loi de probabilité et de ses arguments (moyenne et écart type par exemple pour les lois normales) pour chaque variable décrite de manière probabiliste ou, en leur absence, faire des hypothèses qui peuvent influencer les résultats. Au demeurant, le nombre de paramètres qui entrent dans le calcul des doses est souvent si important qu'il est pratiquement impossible de tous les décrire par une fonction de densité de probabilité : il devient alors nécessaire de limiter l'analyse stochastique aux paramètres les plus incertains et/ou les plus sensibles sur les résultats.

Au total, l'évaluation indirecte de l'exposition humaine gagne en faisabilité ce qu'elle concède à la précision. Elle introduit d'autant plus d'incertitude dans les résultats finaux de l'évaluation que les données recueillies sont peu représentatives de la réalité, que les transpositions manquent de pertinence par rapport à la situation étudiée et que l'exposition est estimée par un modèle multimédia simpliste et non validé. L'approche individuelle est plutôt réservée à la recherche et c'est la méthode indirecte qui est la plus souvent mise en œuvre. L'exposition est alors quantifiée en mêlant les résultats de mesures à des données transposées et à des estimations obtenues par modélisation des phénomènes de transfert des polluants de la source vers la population exposée.

Quelle que soit la méthode utilisée, la question de la qualité des mesures des concentrations en polluants, sur lesquelles repose la quantification de l'exposition humaine et qui représentent souvent le paramètre le plus sensible, revêt une importance capitale. Elle concerne tant l'analyse chimique (validité interne) que les procédures d'échantillonnage (représentativité spatiale et temporelle) des milieux pollués.

Caractérisation des risques sanitaires

L'étape finale d'une évaluation quantitative du risque sanitaire comprend deux parties : le calcul des estimations de risques et l'analyse de l'incertitude, dont une partie est assimilable à la discussion qui s'organise autour de toute étude scientifique.

Les risques pour la santé humaine sont estimés de manière différente selon que le danger est considéré ou non survenir au-delà d'une limite de dose (US-EPA, 1989 ; Lagoy, 1994).

Effets toxiques réputés à seuil

En ce qui concerne les effets aigus et chroniques non cancérogènes, un quotient de danger est calculé en faisant le rapport entre la dose moyenne journalière totale⁸ – ou la concentration moyenne dans l'air pour la voie respiratoire – et la valeur toxicologique de référence pour la voie d'exposition considérée. L'évaluation est ici de nature qualitative : un rapport inférieur à 1 signifie que la population exposée est théoriquement hors de danger, alors qu'un quotient supérieur à 1 signifie que l'effet toxique peut se déclarer, sans qu'il soit possible de prédire la probabilité de survenue de cet événement.

En cas d'exposition à un mélange de substances toxiques, et en l'absence de données spécifiques, les quotients de danger peuvent être additionnés lorsque le mécanisme de toxicité et l'organe cible des composés présents sont similaires, sous l'hypothèse d'une addition simple des effets (US-EPA, 1989). S'ils sont différents, les dangers sont simplement juxtaposés (absence d'interaction).

Effets toxiques réputés sans seuil

Pour les effets cancérogènes, l'évaluation est véritablement quantitative. La probabilité d'occurrence du cancer pour la vie entière des sujets exposés, qui vient s'ajouter au risque de base non lié à cette exposition, est appelée excès de risque individuel : elle est calculée, pour chaque voie, en multipliant l'ERU par la dose moyenne journalière totale « vie entière » ou la concentration moyenne « vie entière » dans l'air.

Le produit de ce risque par l'effectif de la population qui lui est soumise fournit l'excès de risque collectif, c'est-à-dire le nombre de cancers en excès, qui devrait survenir au cours de la vie de ce groupe d'individus, lié à l'exposition étudiée.

8. Pour une voie donnée, somme des doses moyennes journalières apportées par les divers médias pollués.

Les risques en rapport avec une exposition simultanée à plusieurs produits cancérigènes peuvent être additionnés par l'usage de facteurs d'équivalence toxique, quand ils appartiennent au même groupe chimique, sous l'hypothèse d'une identité d'action. L'US-EPA considère que tous les excès de risque de cancer peuvent être associés entre eux, quand bien même les organes cibles diffèrent, dans le but d'apprécier globalement le risque cancérigène qui pèse sur la population exposée.

Analyse de l'incertitude

L'incertitude globale entourant les estimations d'une évaluation résulte de la variabilité vraie de certains paramètres de calcul et/ou des défauts de connaissance.

Compte tenu de la grande amplitude des valeurs numériques d'une partie importante de nombreux paramètres, et des manques d'information compensés par des marges de sécurité vraisemblablement importantes, il est utile de pouvoir fournir des estimations basses, moyennes et hautes des risques calculés. Une analyse quantitative est souvent lourde à réaliser en approche déterministe, l'ensemble des calculs devant être réitéré avec des valeurs centrales ou extrêmes. De plus, la multiplicité des codes de calcul constituant les modèles multimédia fait qu'il peut être difficile de prévoir le sens de variation de l'estimation du risque entraînée par la variation de l'un des paramètres d'entrée. Ces difficultés peuvent conduire l'évaluateur à contourner cette étape en ne calculant qu'une estimation supérieure du risque (« *high-end risk* » des Anglo-Saxons) ou, par le mélange de descripteurs moyens et hauts des variables d'entrée, une estimation située entre la moyenne et la valeur maximale du risque. Le choix plus ou moins conservatoire des valeurs paramétriques relève en fait plus de la gestion du risque que de son évaluation.

L'option stochastique est alors d'un apport considérable. Elle permet de tenir compte d'emblée de l'intégralité de l'information et, en propageant les variations des paramètres incertains le long des calculs, de déterminer des fonctions cumulées de probabilité de risques : elles fournissent les valeurs extrêmes, la moyenne, la médiane et tous les percentiles de la distribution théorique du risque évalué. Dès lors, il appartient au gestionnaire du risque de prendre une décision en expliquant dans quelle mesure elle protège la santé publique (Finley et Paustenbach, 1994), au regard des contraintes de sécurité, de faisabilité technico-économique ou de communication.

En fait, plusieurs éléments d'incertitude ne sont pas quantifiables, parmi lesquels on peut citer : l'exclusion de substances toxiques ou de certaines voies d'exposition par défaut d'information toxicologique, le bien-fondé des valeurs toxicologiques extrapolées depuis les fortes doses ou transposées de l'animal à l'homme, la validité des codes de calcul des modèles d'exposition, les possibles interactions entre les effets toxiques, l'évolution des polluants et de l'exposition humaine au cours du temps, etc. Dans ces cas, seul un jugement qualitatif

peut être rendu, les éléments de doute étant classés en facteurs de sous-estimation, de surestimation ou, les plus nombreux, d'effet inconnu sur les risques calculés.

L'analyse de l'incertitude permet donc, dans la mesure du possible, de quantifier l'amplitude potentielle de la probabilité de survenue d'un effet néfaste en rapport avec une exposition actuelle ou future. Elle permet aussi, en faisant la synthèse et en discutant tous les défauts de connaissances, d'apprécier la confiance qui peut être accordée aux estimations et d'établir des recommandations de recherche. Les efforts d'investigation à mener sont alors utilement guidés par les résultats d'une analyse de sensibilité, qui définit les paramètres ayant le plus de poids sur le résultat final.

En conclusion, l'évaluation du risque sanitaire a été conçue pour aider la décision dans un contexte d'incertitude, notamment lorsque les connaissances scientifiques sont lacunaires ou quand les phénomènes étudiés ne sont pas observables. Des méthodes de transposition et d'extrapolation de données, des modèles de migration et de transfert à l'homme des substances toxiques présentes dans l'environnement, ont alors été développés dans le but de fournir des estimations quantifiées des risques pour la santé.

Ces procédés et ces outils reposent sur des hypothèses fortes, explicites et cohérentes, qui influencent beaucoup la valeur numérique des estimations. Les méthodes et les choix actuellement mis en œuvre en évaluation de risque font ainsi l'objet d'un débat très vif et de nombreux travaux scientifiques. Ils montrent le dynamisme de cette discipline et révèlent également les enjeux socio-économiques et politiques soulevés par la gestion des problèmes de pollution environnementale.

L'incertitude entourant les résultats d'une évaluation de risque est en rapport avec les défauts d'information, mais aussi avec la variabilité vraie de nombreux paramètres de calcul. Son analyse est donc utile pour éclairer du mieux possible les décideurs et définir des programmes destinés à améliorer le niveau de connaissances.

Malgré les difficultés rencontrées, la démarche d'évaluation quantitative du risque sanitaire, par sa capacité à fournir des estimations dans le domaine des faibles doses, y compris de manière prédictive, s'est imposée comme un outil majeur de gestion de la qualité de notre environnement physique.

Portant sur la santé de l'homme, il est essentiel qu'un professionnel de santé publique soit impliqué dans ce type d'étude. Toutefois, l'interdisciplinarité est souhaitable car les objets scientifiques maniés, très divers, dépassent largement le champ socio-sanitaire. De plus, une collaboration en amont permettrait de prévoir l'usage en évaluation du risque des résultats d'études et de recherches dès l'élaboration de leur protocole. Une implication forte des

spécialistes œuvrant dans les disciplines sollicitées (toxicologie, épidémiologie, biologie, chimie, métrologie, hydrogéologie, bio-mathématique, agronomie...), et la coordination de leurs travaux, sont donc nécessaires. Elles devraient conduire, d'une part, à réduire le niveau global d'incertitude scientifique et, d'autre part, à améliorer la faisabilité des évaluations de risque par la production, l'organisation et la diffusion de données adéquates et spécifiques à cette démarche.

Pascal EMPEREUR-BISSONNET

Service des Etudes Médicales de EDF et de Gaz de France

BIBLIOGRAPHIE

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). Toxicological profile for polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs). NTIS, Springfield (USA), 1995, 458 p

BARD D. Extrapoler des hautes doses aux faibles doses. *Energies Santé* 1998, **9** : 320-330

BOND JA, MEDINSKY MA. Health risk assessment of chemical mixtures from a research perspective. *Toxicol Lett* 1995, **82/83** : 521-525

CARPENTER DO, ARCARO KE, BUSH B. Human health and chemical mixtures : an overview. *Environ Health Perspect* 1998, **106** : 1263-1270

CE (Communauté Européenne). Directive 67/548/CEE du conseil du 27 juin 1967 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses. JOCE 196, 16 août 1967

CE (Communauté Européenne). Directive 93/67/CEE de la commission du 20 juillet 1993 établissant les principes d'évaluation des risques pour l'homme et pour l'environnement des substances notifiées conformément à la directive 67/548/CEE. JOCE (L) 227, 8 septembre 1993

CHOU CHS, FAY M, HOLLER J, DE ROSA CT. Minimal risk levels for hazardous substances. ATSDR, Public Health Service, Atlanta (USA), 1995, 19 p

CIRC (Centre international de recherche contre le cancer). Overall evaluations of carcinogenicity to humans. Site internet interrogé en ligne (<http://193.51.164.11/monoeval/crthall.html>), 1999

CLEWELL HJ, ANDERSEN ME. Biologically motivated models for chemical risk assessment. *Health Physics* 1989, **57** : 129-137

COLLINS JF, BROWN JP, ALEXEEFF GV, SALMON AG. Potency equivalency factors for some polycyclic aromatic hydrocarbons and polycyclic aromatic hydrocarbons derivatives. *Regul Toxicol Pharmacol* 1998, **28** : 45-54

CRUMP KS. A new method for determining allowable daily intakes. *Fundam Appl Toxicol* 1984, **4** : 854-871

CULP SJ, GAYLOR DW, SHELDON WG, GOLDSTEIN LS, BELAND FA. A comparison of the tumors induced by coal tar and benzo[a]pyrene in a 2-year bioassay. *Carcinogenesis* 1998, **19** : 117-124

EMPEREUR-BISSONNET P. Usine à gaz de Gennevilliers : évaluation des risques sanitaires après réhabilitation du site. EDF-GDF/Service des Etudes Médicales, Paris (France), 1996, 69 p

FINLEY B, PAUSTENBACH D. The benefits of probabilistic exposure assessment : three case studies involving contaminated air, water and soil. *Risk Anal* 1994, **14** : 53-73

GIFT JS, GRISSOM RE, STRAIGHT JM. Biological markers : monitoring populations exposed to hazardous substances. *J Environ Health* 1991, **54** : 22-26

GOLDSTEIN LS. Carcinogenicity of coal tars : a multidisciplinary approach. *Polycyclic Aromatic Compounds* 1994, **7** : 161-174

HANSEN H, DE ROSA CT, POHL H, FAY M, MUMTAZ MM. Public health challenges posed by chemical mixtures. *Environ Health Perspect* 1998, **106** : 1271-1280

HART RW, FRAME LT. Toxicological defense mechanisms and how they may affect the nature of dose-response relationships. *Belle Newsletter* 1996, **1**

IPCS (International Program on Chemical Safety). Benzene. World Health Organization, Geneva (Switzerland), 1993a, 156 p

IPCS (International Program on Chemical Safety). Biomarkers and risk assessment : concepts and principles. WHO, Geneva (Switzerland), 1993b, 92 p

KREWSKY D, BIRKWOOD PL. Risk assessment and risk management. *Risk Abstracts* 1987, **4** : 53-61

LAGOY PK. Risk assessment : principles and applications for hazardous waste and related sites. Noyes Publications, Park Ridge (USA) 1994, 248 p

MACKONE TE. Uncertainty and variability in human exposures to soil contaminants through home-grown food : a Monte-Carlo assessment. *Risk Anal* 1994, **14** : 449-463

MUMTAZ MM. Risk assessment of chemical mixtures from a public health perspective. *Toxicol Lett* 1995, **82/83** : 527-532

NISBET ICT, LAGOY PK. Toxic equivalency factors (TEFs) for polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs). *Regul Toxicol Pharmacol* 1992, **16** : 290-300

NRC (National Research Council), Committee on the Institutional Means for Assessment of Risks to Public Health. Risk Assessment in the Federal Government : Managing the process. *Nat Acad Press* Washington DC (USA), 1983

SAFE S. Limitations of the toxic equivalency factor approach for risk assessment of TCDD and related compounds. *Teratogen Carcinogen Mutagen* 1998, **17** : 285-304

SAMET JM, SCHNATTER R, GIBB H. Epidemiology and risk assessment. *Am J Epidemiol* 1998, **148** : 929-936

STUCKER I. Interaction génétique-environnement et cancer. Communication orale au 1^{er} Congrès franco-libanais Environnement et Santé, Beyrouth (Liban), 2-4 juin 1999

TANINGHER M, MALACARNE D, MANCUSO T, PELUSO M, PESCAROLO MP, PARODI S. Methods for predicting carcinogenic hazards : new opportunities coming from recent developments in molecular oncology and SAR studies. *Mutat Res* 1997, **391** : 3-32

US-EPA (United-States Environmental Protection Agency). Risk assessment guidance for Superfund. Volume I : Human health evaluation manual (Part A). US-EPA, Washington DC (USA), 1989, 248 p

US-EPA (United-States Environmental Protection Agency). Dermal exposure assessment : principles and applications. US-EPA, Washington DC (USA), 1992, 334 p

US-EPA (United-States Environmental Protection Agency). Health effects assessment summary tables. US-EPA, Washington DC (USA), 1994, 316 p

US-EPA (United-States Environmental Protection Agency). Proposed guidelines for carcinogen risk assessment. US-EPA, Washington DC (USA), 1996, 172 p

US-EPA (United-States Environmental Protection Agency). Guiding principles for Monte Carlo analysis. US-EPA, Washington DC (USA), 1997, 35 p

US-EPA (United-States Environmental Protection Agency). Integrated Risk Information System (IRIS). Site internet interrogé en ligne (<http://www.epa.gov/ngispgm3/iris>), 1999

WHO (World Health Organization). Air quality guidelines for Europe. WHO, Regional Publications, European Series n° 23, Copenhagen (Denmark), 1987, 426 p