



Evaluation des expositions de l'Homme via son environnement Nouveaux outils et aide à la décision

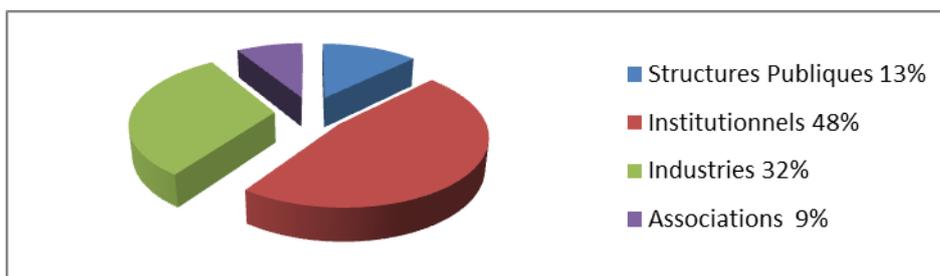
15-16 novembre 2011

COMPTE RENDU

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Ce colloque a été réalisé en partenariat avec l'INERIS et a rassemblé des scientifiques publics/privé et des représentants de la société civile.

Autour de ce thème Environnement Santé une centaine de participants réunis :



Les Comités de Pilotage et Scientifique représentent cette mixité : Structures Publiques **5** ; Institutionnels **9** ; Industries **8** ; Associations **2**.

Ce colloque a rassemblé des experts autour de quatre Sessions (20 communications) suivies chacune de Tables Rondes ainsi que de Sessions Posters (25) et de Stands (4).

Il est à noter que deux Ministères étaient représentés du fait de l'importance et de l'actualité de ce thème : le Ministère de l'Ecologie, du Développement durable, des Transports et du Logement et le Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé.

Les discussions, à l'issue de chaque Table Ronde, autour des instituts et agences comme l'INERIS, l'InVS, le CEA, l'ADEME, l'ANSES, l'Institut Pasteur, des Ministères, des Universitaires et des Industriels ont été fructueuses, ouvertes et sans tabous, et ont conduit à des propositions. Les associations ont également apporté leurs échos et requêtes.

L'Europe était également représentée avec la coordinatrice de COPHES (Consortium to Perform Human biomonitoring on a European Scale). Intervention retenue par des industriels à la recherche d'uniformisation des procédures.

Les échanges ont abouti à des propositions sur

- Les objets d'études et substances prioritaires
- Développement d'outils
- Collecte des données
- Intégration d'outils et de données
- Communication et information
- Formation

Adebiotech au cours de cette rencontre a contribué à mettre en valeur les capacités françaises tant académiques qu'industrielles dans cette thématique. Les propositions énumérées ont permis des échanges et l'émergence de collaborations entre les parties prenantes.

Les participants ont souhaité que ce format de manifestation soit renouvelé car il a permis des débats enrichissants.

A - RESUME DES INTERVENTIONS ET DES TABLES RONDES

SESSION 1 – STRATÉGIES DE MESURES DANS L'ENVIRONNEMENT POUR ÉVALUER L'EXPOSITION DE L'HOMME

Evaluation des expositions : quelles stratégies pour quels objectifs ?

Philippe Glorennec, EHESP-IRSET/INSERM U625

La stratégie d'évaluation de l'exposition* dépend de l'objectif visé. Ainsi, lorsque le facteur de risque est identifié, on peut directement mesurer l'exposition au niveau de l'individu. En revanche, lorsque le but est de réduire un risque, on mesure l'exposition indirectement en couplant l'analyse spatiale aux comportements de référence.

La stratégie dépend également du contexte. De nouveaux outils vont être mis à profit : modélisation couplée à des mesures dans l'environnement, mesures en doses internes couplées à des mesures biologiques, mesures en doses externes (valeur toxicologique de référence, VTR*) couplées à la pharmacocinétique, classement des polluants par mode d'action ou encore utilisation des « omiques* » (exposome; métabolome etc.)

Une approche pluridisciplinaire de l'évaluation des expositions est nécessaire, en raison des différentes compétences mises en œuvre pour l'utilisation de ces nouveaux outils.

★

Biodisponibilité des polluants du sol : définition, caractérisation et utilisation potentielle dans l'estimation des expositions et des risques.

Sébastien Denys, INERIS

L'exposition aux sols pollués se fait majoritairement par voie orale. Lors de l'évaluation quantitative des risques sanitaires (EQRS*), la dose totale ingérée est traditionnellement comparée à la VTR-voie orale de la substance étudiée.

La biodisponibilité du polluant n'est pas prise en compte et le risque associé à l'ingestion de terre ou de poussière est souvent surestimé. Pour connaître la biodisponibilité du polluant dans l'organisme, on commence par déterminer *in vitro* la bioaccessibilité du polluant à partir du sol. La bioaccessibilité est la fraction ingérée qui se dissout dans les fluides digestifs, et devient disponible à l'absorption, ou biodisponible. La bioaccessibilité, plus facile à déterminer, constitue un bon estimateur de la concentration d'exposition.

A l'avenir, il serait intéressant d'élargir le concept à d'autres voies d'absorption, et de développer des protocoles et nouveaux tests pour affiner le calcul de la dose d'exposition lors d'une EQRS.

★

Diversité des approches et outils d'évaluation des expositions : retour d'expérience d'une entreprise.

Luc Mosqueron, Veolia Environnement

Veolia Environnement assure la gestion des services de l'eau, des déchets, de l'énergie et des transports. Les riverains et usagers peuvent être exposés à des nuisances via l'eau, les déchets et l'énergie. Sous contrainte réglementaire, différents outils et approches peuvent être utilisés en fonction des objectifs visés et du contexte, en France et à l'international.

La modélisation et l'approche par biomonitoring* « avant/après » sont utilisées pour mieux évaluer les impacts au niveau local et à distance d'une installation industrielle sur la santé de la population. Les enquêtes et questionnaires, analysés par les épidémiologistes, permettent d'étudier l'existence d'un bénéfice sanitaire généré par l'amélioration de services, par exemple suite à la mise en place d'un réseau de distribution d'eau potable. Les mesures directes en continu dans les matrices environnementales permettront d'agir en permanence et de manière réactive.

Chaque approche possède des avantages et des limites et il est nécessaire de bien connaître le contexte d'application et les contraintes avant la mise en œuvre de l'étude.

★

Les nouvelles stratégies méthodologiques au service de l'évaluation de l'exposition chimique : quelles tendances pour les approches ciblées et non ciblées ?

Jean-Philippe Antignac, ONIRIS, USC 1319 LABERCA

L'exposition de l'Homme aux dangers chimiques est multiple, globale et variable dans le temps. La réalité d'une multi-exposition (biologique, physique, chimique) et l'existence d'effets de mélange et d'interactions ne sont pas pris en compte par les approches conventionnelles.

Afin de mieux caractériser l'exposition, les études se doivent d'être complètes et réalistes. Pour les aliments, par exemple, le couplage des données de contamination et de consommation donne une idée globale de l'exposition. Les mesures physicochimiques doivent être couplées aux mesures biologiques.

La sélection et la préparation des échantillons biologiques est primordiale, notamment pour en limiter le caractère invasif.

Les approches non ciblées, plus globales, seront préférées aux approches ciblées. Par exemple, la métabolomique, qui mesure simultanément tous les métabolites présents et accessibles à l'analyse d'un milieu biologique, permet d'établir une bibliothèque de biomarqueurs qui signeront une exposition.

Sur le plan analytique, un exposome* peut être défini grâce à un screening basé sur les effets biologiques des constituants d'un échantillon environnemental sur le long terme.

★

Table ronde – Stratégies de mesures dans l’environnement pour évaluer l’exposition de l’Homme

W. Dab, C. Boudet, P. Glorennec, S. Denys, L. Mosqueron, J-P. Antignac

L’expologie devient une discipline reconnue. Définir ses objectifs est nécessaire pour identifier les besoins en termes de programmes de recherche.

- Améliorer la connaissance du métabolisme des substances toxiques.
- Réfléchir en termes de mécanisme d’action, et non plus en termes de polluant (telle molécule entraîne tels effets). Classer les polluants en fonction de leurs modes d’action.
- Tenir compte des facteurs sociaux : stress, alimentation, violence, qualité de vie, etc. qui peuvent interagir avec la génétique.
- Développer de nouveaux outils de mesure et d’analyse de l’exposition pour répondre au défi de la mondialisation : si le risque individuel d’utilisation d’un produit est faible, le très grand nombre d’utilisateurs dans le monde peut induire des impacts non négligeables.

Il faudra donc réfléchir en termes d’expositions multiples et se demander que considérer : un instant « t » ? Une exposition longue durée ? Un pic d’exposition ?

En définissant les objectifs de l’expologie*, on établira une « théorie de l’exposition ». Cette réflexion, ainsi que le travail en aval, nécessitent une collaboration entre différentes disciplines telles que l’épidémiologie, la toxicologie, la métrologie, la chimie analytique, l’évaluation du risque...

Du point de vue analytique, d’énormes progrès ont été réalisés. Par exemple, les chimistes ont réussi à diviser par trois le coût d’une prise d’essai pour le dosage des PCB en 10 ans. Il est également important que les analyses soient faites dans des laboratoires dont les méthodes sont validées du point de vue « assurance qualité », afin de pouvoir comparer les différentes études entre elles.

Ainsi, les projets de recherche à court moyen et long terme sont nombreux, mais il ne faut pas oublier qu’on dispose déjà d’outils opérationnels, qu’il faudrait optimiser. L’intégration des données et outils préexistants est donc un enjeu clé de la recherche en expologie, qu’il conviendrait de faire reconnaître au niveau académique et comme une thématique à part entière des appels à projet de recherche. L’analyse spatiale peut jouer un rôle substantiel dans le couplage de données et d’outils hétérogènes.

SESSION 2 – UTILISATION ET INTERPRÉTATION DES MARQUEURS D'EXPOSITION CHEZ L'HOMME.

Présentation de l'initiative européenne de biosurveillance.

Ludwine Casteleyn, COPHES

En 2003, la Commission Européenne a décidé d'approfondir les connaissances en termes d'exposition aux polluants environnementaux, en menant une étude pilote, COPHES.

Le protocole COPHES est commun à 17 pays de l'UE. Il va permettre d'obtenir des données comparables entre pays.

Dans chacun des pays participants, les expositions au cadmium, mercure, phtalates et cotinine sont dosés dans les prélèvements urinaires ou capillaires de 120 couples mères/enfants. Un questionnaire détaillé est également analysé afin d'identifier les potentielles sources d'exposition à ces toxiques.

Les problèmes rencontrés au cours de l'élaboration de ce projet concernent le financement, les prises de décisions du fait de la multiplicité des acteurs, la communication et l'éthique.

Les résultats et recommandations issus de cette étude devraient paraître en novembre 2012.



Interprétation des biomarqueurs en biosurveillance.

Nadine Fréry, InVS

Les biomarqueurs permettent d'évaluer l'exposition interne (dose interne de la substance considérée ou de ses métabolites).

Lors de l'interprétation des mesures, deux paramètres sont à prendre en compte :

1/ Est-ce beaucoup ? Le niveau d'exposition est basé sur la présentation statistique de données de distribution du biomarqueur (moyenne et percentiles dans la population). Les valeurs de référence peuvent être déterminées en population générale ou en milieu professionnel.

2/ Quel est le risque sanitaire ?

L'interprétation demeure difficile du fait des lacunes et incertitudes scientifiques. L'approche doit être régulièrement mise à jour en fonction des nouvelles connaissances toxicologiques et épidémiologiques. Trois sources de données sont consultables : les valeurs seuils internationales, les valeurs HBM* développées par la commission allemande de biosurveillance, et les valeurs de biomonitoring-équivalents (VTR-EB) qui sont basées sur des modèles pharmacocinétiques.

Ces données sont obtenues par des méthodologies différentes et l'interprétation des données de biosurveillance demeure un enjeu important dans le cadre d'une bonne gestion des risques en santé environnementale.



Valeurs toxicologiques de référence équivalent biomonitoring (VTR-EB).

Nathalie Bonvallot, EHESP

La gestion des risques en santé publique nécessite une prise en compte intégrée des expositions, pour que la dose réelle reçue par un organe soit considérée et non pas seulement une dose externe peu réaliste. La valeur toxicologie de référence équivalent biomonitoring (VTR-EB*) traduit une dose interne après exposition, une « VTR interne ».

Pour les substances qui pénètrent dans l'organisme, on construit une VTR-EB à partir de la VTR, d'un biomarqueur spécifique et interprétable, et des données de toxicocinétique (incluant les incertitudes qui y sont associées). Il est indispensable de connaître les modes d'obtention de ces différentes données, notamment dans le cas de valeurs obtenues à partir d'expérimentation animale.

L'interprétation est à faire au niveau de la population. Dans le cas d'une exposition chronique, sur le long terme, il faut définir précisément sur quelle moyenne l'étude est faite (moyenne quotidienne, hebdomadaire, nombre de contacts avec la substance...)

Les VTR-EB constituent un progrès certain, mais sont encore rares et actuellement non adaptées aux mélanges.

★

Retour d'expérience sur l'intérêt de la biosurveillance en milieu professionnel.

Geneviève Thiaucourt, Solvay

Au sein de Solvay, grand groupe industriel du secteur de la chimie, la biosurveillance permet de prévenir le risque chimique. Communication individualisée et pédagogie envers les employés sont des éléments essentiels, notamment pour des questions d'éthique et de déontologie.

Les expositions sont déterminées par des mesures sur site et des indices d'exposition biologique, et sont comparées à des valeurs limites biologiques tolérables (BEI), dérivées des valeurs de référence en population générale. Une approche par groupe d'exposition similaire permet de cibler les actions.

La qualité de la biosurveillance se base sur le suivi de guides de bonnes pratiques et de méthodologies de référence, sur des comparaisons inter-sites, des contrôles par des laboratoires accrédités, des partenariats de recherche externe. Des rapports sur certaines substances sont diffusés en externe au sein de groupes de travail.

★

Table ronde – Importance et limites de la biosurveillance.

L. Casteleyn, N. Fréry, N. Bonvallot, G. Thiaucourt

Beaucoup de données industrielles ne sont malheureusement pas mises à disposition.

Il est nécessaire de distinguer ce qui est acceptable (qui ne garantit pas l'absence de risque) et ce qui est sans risque. Etre en-dessous d'un niveau de référence garantit-il l'absence de risque ? Pour certaines substances (le cadmium, par exemple), la VTR a été abaissée et la seule solution pour protéger la population générale est l'élimination de la source, donc la contamination des sols. La VTR ne suffit pas, en soi, pour déterminer un risque. Dans le cadre d'une évaluation populationnelle, il faut protéger la population la plus vulnérable.

La problématique est différente si on considère des substances persistantes ou non : on peut être exposé quotidiennement à des substances non accumulables.

Les appréciations sont différentes en milieu professionnel : pour le plomb, par exemple, les valeurs limites sont très élevées par rapport à des valeurs en milieu non professionnel.

La mesure de biomarqueurs, la biosurveillance couplée à des questionnaires qui permettent d'identifier les sources pour les expositions multiples, et les VTR-EB constituent des outils utilisables.

Des besoins de recherche sont cependant identifiés : production de données homogènes au niveau de l'Europe, révision des VTR existantes et développement des VTR-EB, détermination de VTR-EB pour les reprotoxiques et perturbateurs endocriniens.



Peut-on distinguer les biomarqueurs d'effets biologiques et les biomarqueurs d'effets toxiques ?

Robert Barouki, Université Paris 5

On appelle biomarqueur une caractéristique biologique mesurable : sécrétion d'une protéine particulière, induction d'un gène... Un biomarqueur d'effet biologique traduit une adaptation de l'organisme suite à une perturbation (par exemple, contact avec une substance étrangère ou xénobiotique*). Un biomarqueur d'effet toxique traduit une réponse clinique (maladie).

Après contact avec un xénobiotique, l'organisme réagit par des mécanismes d'adaptation et d'élimination (détoxication). Les xénobiotiques sont des molécules souvent peu réactives ou hydrophobes, ce qui limite leur élimination. Ils sont donc pris en charge par un système de métabolisme spécifique dont le rôle est paradoxal : augmenter la réactivité des xénobiotiques pour faciliter leur élimination. Par conséquent, des intermédiaires de réaction sont susceptibles d'induire des effets toxiques. Le mécanisme en lui-même génère des substances réactives, comme les espèces réactives de l'oxygène.

Selon le type de substance, la quantité, le nombre de substances, et la performance de l'organisme, la détoxication peut permettre d'éliminer la substance, mais peut également être débordée, avec un effet clinique (maladie). Sur le long terme, cependant, les processus de détoxication en eux-mêmes peuvent générer des pathologies.

Par exemple, le tissu adipeux (gras) peut avoir un effet protecteur à court terme en « épongeant » les polluants. Mais, à long terme, d'une part, une inflammation chronique peut

se développer, et d'autre part, les polluants peuvent être libérés dans l'organisme et devenir une source endogène d'exposition à des toxiques.

Ainsi, les effets « secondaires » de l'adaptation normale à une perturbation peuvent induire des effets toxiques sur le long terme.



Analyse transcriptomique et développements dans le domaine.

Sylvie Chevillard, CEA

Les omiques sont des méthodes d'analyse globale des entités.

Suite à une exposition à des xénobiotiques, l'expression des gènes peut être déterminée par l'étude du transcriptome, qui est l'ensemble des ARN messagers transcrits. En définissant correctement les références, on peut obtenir des empreintes spécifiques de l'origine de certaines pathologies. Par exemple, on peut distinguer les cancers de la thyroïde induits par radiothérapies des cancers sporadiques.

Le protéome (étude des protéines) permet d'étudier les dérégulations des grandes voies de transduction du signal. Le méthylome (étude de la méthylation de l'ADN), est plus sensible, notamment en ce qui concerne les effets indirects d'une exposition, mais son analyse est très difficile.

Ces outils permettent de d'étudier des grandes familles de toxiques selon leurs empreintes et donc leurs mécanismes d'action.



Evolutions dans la caractérisation des dangers génotoxiques.

Fabrice Nessler, Institut Pasteur de Lille

L'expérimentation animale est de plus en plus contestée, voire déjà interdite dans le cas des cosmétiques. Dans ce contexte, comment évaluer la génotoxicité ?

Un partenariat avec L'Oréal a été établi pour développer un modèle de peau réaliste. Il prend la forme d'une co-culture de kératinocytes (Episkin®) et de cellules cibles TK6, sur lesquels sont effectués respectivement le test des comètes (cassures de l'ADN) et le test des micronoyaux, tests choisis pour leur praticité. L'évaluation de la dose effectivement disponible pour les cellules cibles, après passage de la peau, est en cours. La peau peut également jouer un rôle de diffuseur lent pour certaines substances : une application unique sur la peau peut impacter les cellules sous-jacentes sur un temps plus long.

Ce modèle a été testé avec des substances connues, en application courte ou longue, et montre un résultat prometteur pour les études de génotoxicité.



Méconium : nouvel outil pour évaluer l'exposition des nouveau-nés aux pesticides ?

Karen Chardon, Péritox (université Picardie Jules Verne / INERIS)

Comment estimer l'imprégnation des fœtus aux pesticides ? Le méconium* est le réceptacle de tous les xénobiotiques pendant les 6 derniers mois de grossesse, et son prélèvement n'est pas invasif. L'étude en cours concerne 782 couples mères-enfants. La recherche de 20 pesticides dans le méconium est couplée à des données morphologiques à la naissance, à l'analyse des cheveux de la mère (pour une plus grande acceptabilité) et à un questionnaire de manière à déterminer l'origine de l'exposition (professionnelle, alimentaire...).

A ce jour, les pyréthriinoïdes sont retrouvés en quantités importantes, ainsi que le malathion (organophosphoré interdit en 2010). Les mères exposées ont tendance à en sous-estimer l'importance.

Une idée à terme serait de créer une banque de méconium.



Table ronde – Nouveaux outils et perspectives.

R. Barouki, S. Chevillard, F. Nessler, K. Chardon

Dans les maladies métaboliques, les polluants ne sont pas forcément le facteur principal, mais ils peuvent y contribuer. S'il est difficile d'évaluer la totalité des interactions, on peut cependant travailler sur des marqueurs globaux.

Il faut que les chercheurs et les évaluateurs de risque de terrain se parlent et apprennent les uns des autres, notamment pour ne pas sur-interpréter des risques qui sont ensuite relayés par les médias.

De nouveaux supports d'études, déjà opérationnels, peuvent servir de modèles : modèle de peau in vitro (Episkin® en co-culture avec des cellules-cibles), méconium...

La complexité des résultats issus des omiques constitue un vrai challenge. Peu d'équipes travaillent sur des empreintes globales. Les omiques permettent de générer des familles par empreinte, sur lesquelles une toxicologie conventionnelle peut ensuite être menée. La transcriptomique donne plus de conclusions actuellement sur les mécanismes d'action.

La question de l'existence de seuils, nécessaire pour l'établissement de VTR et VTR-EB, est centrale. Certains produits n'ont pas de seuil (nitrosamines...), d'autres en ont (produits aénogènes exclusifs). En cas de très faibles doses, les mécanismes de réparation ne sont pas forcément induits. Il peut aussi exister deux seuils. L'évaluation des risques et la prise de mesures de protection est rendue difficile dans ce cas-là et peuvent être insuffisantes. Les substances toxiques sans seuil, et pour lesquelles il n'existe pas de substitut, sont-elles interdites ?

SESSION 3 – ESTIMATION ET RECONSTITUTION DES EXPOSITIONS : MODÉLISATION INTÉGRÉE, COUPLAGE MODÈLE-MESURE

L'exposition des français aux sous-produits de désinfection :
développement de modèles prédictifs d'évolution des THM et de
formation des HAA et HAN.

Otmane Boudouch, ANSES

En France, la concentration de certains sous-produits de désinfection des réseaux de distribution d'eau est réglementée. Cela concerne, notamment, les trihalométhanes (THM).

Les prélèvements d'eau pour mesurer les THM se font habituellement en sortie d'usine de traitement. Or, on sait que la concentration en THM tend à augmenter dans le réseau. Un modèle prédictif des concentrations en THM dans le réseau de distribution d'eau a ainsi été développé. Ce modèle doit maintenant être testé sur différents sites afin d'évaluer sa robustesse et d'estimer la possibilité d'étendre son utilisation.

Lors du traitement de désinfection de l'eau, d'autres composés tels que les haloacétiques (HAA) et haloacetonitriles (HAN) sont également formés. L'équipe a cherché à vérifier si les THM sont de bons indicateurs de formation des HAA et HAN. Les résultats ont montré que les concentrations en THM et HAA / HAN étaient bien corrélées. Le modèle développé a permis, en se basant sur les concentrations en THM formés en sortie d'usine, d'estimer les concentrations des HAA et HAN à 90%.

★

Mise à disposition d'un outil de calcul modulaire pour l'estimation des
concentrations, des niveaux d'exposition et des risques liés à une source
de pollution locale.

Céline Boudet / Roseline Bonnard, INERIS

En évaluation du risque, les résultats varient selon l'outil utilisé et ces divergences mènent à un manque de cohérence entre les études.

Pour améliorer les pratiques et la transparence, l'INERIS a mis à disposition sur son site internet un manuel de « jeux d'équations pour la modélisation des expositions ». Une plateforme de modélisation, outil modulaire d'estimation des risques, basée sur les équations du manuel, a été créée.

L'outil permet aux utilisateurs de construire un modèle d'exposition adapté au schéma conceptuel, de modifier les paramètres « par défaut » définis dans la plateforme, d'utiliser des résultats de mesures plutôt que ceux de la modélisation, de tenir compte ou non du bruit de fond, de déterminer les incertitudes et la sensibilité des résultats, et d'exporter les résultats sous Excel.

Cette plateforme est évolutive et de nouvelles approches mathématiques pourront être apportées.

L'outil est en cours de vérification qualité. Il sera testé par des bureaux d'études et des partenaires en diffusion restreinte en 2012, puis mis à disposition gratuitement fin 2012/ début 2013. Son utilisation nécessitera une formation.

Modèles toxicocinétiques pour la reconstruction des expositions.

Florence Zeman, INERIS

La biosurveillance humaine est de plus en plus utilisée et intégrée dans les approches épidémiologiques afin d'examiner la relation de cause à effet entre les problèmes de santé et l'exposition aux substances chimiques dans l'environnement. Cependant, utiliser les données de biosurveillance pour évaluer les risques potentiels pour la santé reste une tâche difficile.

Les modèles toxicocinétiques* permettent de relier une concentration externe d'exposition à des concentrations internes. Ils sont donc des outils particulièrement intéressants pour la reconstruction de dose d'exposition, c'est-à-dire d'estimer l'exposition d'un individu ou d'une population à une substance à partir de données de concentrations internes mesurées. Parmi ces modèles, les modèles PBPK (Physiologically Based Pharmacokinetic) sont des modèles toxicocinétiques qui permettent d'intégrer différentes informations à partir de la physiologie et la biochimie afin d'estimer la dose dans les tissus et organes résultant de scénarios spécifiques d'exposition et de décrire au mieux les processus biologiques qui régulent l'entrée de la substance, sa distribution, son métabolisme puis son élimination au sein d'un organisme

Deux exemples de reconstruction de dose d'exposition ont été présentés:

- Estimation d'une exposition au plomb chez l'adulte et l'enfant à partir de valeurs de concentration en plomb dans le sang à l'aide d'un modèle PBPK
- Estimation d'une exposition au DEHP (Di (2-ethylhexyl) phthalate) grâce à un modèle toxicocinétique chez les femmes enceintes suivies au sein de l'étude pilote ELFE (Etude Longitudinale Française depuis l'Enfance).

★

Couplage modèles multimilieux – modèles PBPK pour l'évaluation des doses internes de substances chimiques : l'outil 2-FUN.

Philippe Ciffroy, EDF

Le but du couplage des différents modèles entre eux est de déterminer les doses internes qui résultent d'une exposition à une substance toxique.

La modélisation multimilieux permet de fractionner l'environnement en sous-compartiments et de modéliser les transferts d'un milieu à l'autre. Un découpage très fin permet une meilleure précision, mais augmente la variabilité et l'incertitude : de nombreux paramètres sont inconnus. Et de même, des compartiments trop larges rendent le modèle trop imprécis et l'incertitude conceptuelle trop importante. Il est donc nécessaire de trouver les meilleurs compromis.

La modélisation toxicocinétique présente l'avantage d'être dynamique, et de transcrire les transferts cinétiques.

L'objectif de 2-FUN est de coupler les modèles multimilieux aux modèles PBPK. Une interface développeur et une interface utilisateur permettent de mettre au point les modèles, puis d'effectuer des analyses, notamment d'incertitudes et de sensibilité.

★

Table ronde – Estimation et reconstitution des expositions : modélisation intégrée, couplage modèle-mesure

P. Ciffroy, A. Péry, O. Boudouch, C. Boudet, F. Zeman

Les nouveaux outils que sont les modèles d'estimation de l'exposition sont complexes et leur utilisation ne peut se faire sans un minimum de formation. Il faut envisager des formations spécifiques, une reconnaissance du métier de modélisateur, voire la mise en place d'une certification. La communication entre ces professionnels et des évaluateurs du risque sensibilisés à ces modèles devient ensuite un enjeu essentiel. Ainsi, la formation des futurs évaluateurs du risque doit comprendre des bases solides permettant d'utiliser plusieurs outils, favorisant ainsi une augmentation des capacités d'intégration (profil généralistes), tout en s'assurant que les spécialistes soient davantage sensibilisés à une finalité d'évaluation de l'exposition et des risques.

D'autre part, un consensus devra être trouvé en ce qui concerne les paramètres de référence des différents modèles au niveau français, afin que les études réalisées par tous les évaluateurs du risque ne soient pas biaisées dès le départ.

Toute modélisation en appui de la prise de décisions doit être transparente et se limiter à l'appui sans décider par elle-même. Ainsi, l'évaluateur de risque sanitaire n'a pas à déterminer lui-même le seuil de concentration préoccupante. Il faut développer des méthodes capables d'évaluer les incertitudes des résultats, et grâce auxquelles les décideurs pourront agir en connaissance de cause.

SESSION 4 – STRUCTURATION ET MOTIVATION DE LA CONCERTATION AVEC LES PARTIES PRENANTES.

L'implication des populations dans l'évaluation de leur exposition et la
détermination de modalités de gestion : cas des sites pollués.

Franck Marot, ADEME

Les évaluations de risques sur sites pollués se font parfois dans des contextes très tendus. Les riverains peuvent se sentir piégés face aux risques sanitaires auquel ils ne peuvent se soustraire, à la dévaluation du patrimoine...

Concertations, échanges entre tous les acteurs (Etat, experts, maitres d'ouvrage, bureaux d'études, journalistes, riverains...), retours sur expériences, analyses coût-bénéfice, rapports rendus compréhensibles pour tous... facilitent le développement d'une relation de confiance. L'outil Comrisk, développé par l'ADEME, l'INERIS et d'IRSN, met à disposition des méthodes et supports d'assistance. Les études sont généralement de bien meilleure qualité lorsque les populations sont impliquées.

★

Partage d'expériences : l'implication des parties prenantes sur des dossiers environnement santé.

Philippe Pirard, InVS

En France, les secteurs sont trop cloisonnés. Le cadre de la concertation n'est, pour le moment, pas adapté. Il faut clarifier le cadre du contrat entre les experts et les populations. Montrer de la sincérité est primordial.

Les informations apportées sont souvent trop complexes, notamment au sujet des incertitudes. Il est nécessaire de prendre le temps de connaître la situation sur place, et de faire l'effort de discuter avec les parties prenantes.

L'exemple de la contamination au radium à Gif sur Yvette montre une amélioration de la situation grâce à une démarche active d'échanges, mise en place dès l'apparition du problème.



Expérience des industriels – La chimie en France, clé de voûte d'une économie durable

Philippe Prudhon, UIC

Comment concilier les attentes et objectifs des différents acteurs? Les impacts sur l'environnement et la santé des produits chimiques sont source d'inquiétudes et de demandes de la part des citoyens.

La chimie fait partie intégrante de notre vie, et se doit donc d'être durable. A cet égard, les aspects économiques (contraintes et bénéfiques) ne doivent pas être mis de côté.

La réglementation REACH* entraîne une inversion des rapports clients-fournisseurs, avec un renversement de la charge de la preuve. Pas de données, pas de marché !

Les rapports d'expertise sont, pour le moment, très longs et complexes, et sont donc inadaptés en vue d'un dialogue avec la société.



Expérience et point de vue des associations de citoyens.

José Cambou, France Nature Environnement

Les citoyens manifestent des craintes quant aux manipulations dont ils peuvent faire l'objet. L'information est trop parcellaire et manque de transparence. Les langages techniques, les incertitudes et les probabilités ne favorisent pas la compréhension : les messages ne sont pas clairs. S'il y a incertitude, cependant, il est nécessaire d'être honnête et d'expliquer la situation. Parler « d'effets biologiques » n'est pas assez concret !

L'étude des effets des ondes, du bruit, des mélanges de produit chimiques doit se faire de manière globale et en prenant en compte les interactions. Il faut mettre en place un programme national de biosurveillance. Comment évaluer les politiques publiques avant leur mise en œuvre, et assurer un suivi *a posteriori* ?

Il est important d'intégrer toutes les parties prenantes en amont, et non pas à la fin des discussions, et de travailler *réellement* ensemble. Et ne pas oublier les DOM-TOM !



Le point de vue des consommateurs.

Eric Guerquin, UFC Que Choisir Ile-de-France

On craint l'information, mais on se bat pour l'obtenir. Informer n'est pas communiquer. Le principe de précaution, qui va à l'encontre de la présomption d'innocence, est encore mal vu.

Il est important d'alerter les populations, cela peut amener les pouvoirs publics à prendre des mesures de contrôle (exemple du cas du dépassement de la norme en nitrates en Bretagne). Le minimum, s'il y a des normes, est de les appliquer !

Le vocabulaire utilisé a tendance à changer très souvent, ce qui amène de la confusion. Ainsi, l'eau non potable est « non conforme », les transports doux sont devenus des « modes actifs »... on s'y perd !

Une formation de base doit être dispensée aux élus et représentants informatifs, mais également à l'école. L'information doit être rendue accessible à tous.



Table ronde – Structuration et motivation de la concertation avec les parties prenantes.

F. Marot, P. Pirard, J. Cambou, E. Guerquin

Les parties prenantes comprennent les pouvoirs publics, associations, organismes de recherche, mais également les industriels et les bureaux d'étude. Le problème des conflits d'intérêt est réel.

La presse peut être problématique : en utilisant des citations en-dehors de leur contexte et « faisant dire » certaines choses, des idées fausses peuvent être véhiculées.

Au niveau local, le préfet a un pouvoir important, d'où l'importance du travail préalable avant de l'impliquer. Il est dommage de voir que certaines mesures ne sont prises que parce qu'il y a une menace de sanction... Les compensations attendues par les collectivités sont souvent de nature financière. Les industriels peuvent parfois être amenés à payer. Certaines communes, parfois, en profitent au détriment du confort de vie.

De nombreux outils opérationnels existent déjà. Les comités de suivi permettent de structurer la concertation. Les enquêtes alimentaires locales, si les objectifs sont bien expliqués, sont plus efficaces. Les études de zone constituent une approche intéressante, avec, en premier abord, une nécessité de se focaliser sur les vrais « points noirs », d'où les populations ne peuvent se soustraire. Les financements peuvent être très limitant, notamment pour la réalisation d'études épidémiologiques. Les financements fléchés peuvent constituer un bon outil. Il faut faire des choix, prioriser, et être efficaces dans la gestion des fonds.

Des progrès sont nécessaires dans le développement d'un cadre de concertation plus solide, avec une démarche et des objectifs clairs. Améliorer les échanges et la coopération sur ces sujets très transverses est essentiel : on ne peut répondre seul à ce type de questions. La

vulgarisation est très clairement un point faible, même s'il est difficile, voire frustrant, de la concilier avec la rigueur scientifique.

Des besoins sont également identifiés au sujet des données : registres de maladies, bases de sondage (la collecte de contacts est très chronophage). La prise en compte des aspects éthiques de la collecte d'informations reste à définir.

Une recherche plus approfondie est nécessaire sur la question des perturbateurs endocriniens, des mélanges, des expositions multiples, à l'échelle internationale.

B - CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Cette partie présente **les verrous actuels et axes clés**, les outils opérationnels identifiés et les besoins et perspectives de recherche. En fin de document, un lexique explicite certains termes clés.

Etat des lieux : verrous actuels et axes clés

Certains dogmes de la toxicologie classique sont remis en cause, notamment la question des seuils. La réglementation devient de plus en plus sévère au sujet des tests et de l'expérimentation animale, d'où le développement de modèles *in vitro*.

Pour accroître la pertinence et l'efficacité de la démarche d'évaluation des risques*, il est nécessaire d'**harmoniser** les protocoles et les méthodes afin de permettre la comparaison des études et l'utilisation de la totalité des données déjà disponibles, et d'optimiser la collecte de nouvelles données. L'**intégration** de données de mesures hétérogènes et lacunaires avec des outils de modélisation géostatistique et des phénomènes biologiques, physiques et chimiques est un enjeu clé. Cette intégration peut également permettre de pallier le manque de financements, sous réserve qu'elle soit reconnue comme un objet de recherche à part entière.

Il est nécessaire de bien définir les **objectifs** et le **contexte** de l'évaluation des expositions. Il faut garder à l'esprit que les décideurs ont des délais serrés et ont besoin de réponses **claires**.

La **communication** entre les parties prenantes et la **vulgarisation** des informations scientifiques sont primordiales. Le manque de transparence est un problème réel, et est souvent ressenti comme une menace.

Outils opérationnels

ESTIMATION DES EXPOSITIONS, BIOSURVEILLANCE.

L'évaluation de l'exposition fait appel à la quantification des polluants dans l'environnement, et à la détermination des doses externes ou internes chez l'Homme. Les **études de bioaccessibilité*** peuvent se faire *in vitro* et permettent d'estimer la **biodisponibilité*** des substances.

La **biosurveillance*** se fait par mesure des doses internes (COPHES au niveau européen, surveillance en milieu professionnel). Les progrès de la chimie analytique permettent d'optimiser les analyses d'échantillons.

Pour contribuer à la prise de décision, les seuils **VTR-EB*** constituent des valeurs pertinentes de doses internes, pour certaines substances qui s'y prêtent.

Les **enquêtes épidémiologiques** et les **questionnaires** sont utiles pour rechercher les facteurs de risques, surtout dans le cas d'expositions multiples.

MODÉLISATION.

Des **modèles biologiques** sont développés pour réduire le recours à l'expérimentation animale (co-culture in vitro Episkin® / cellules-cibles). Il existe également des **modèles informatiques** de dispersion environnementale, de toxicocinétique*, et des couplages qui permettent d'évaluer les expositions (équations, modèles PBPK / toxicocinétiques, modèles multimilieux etc.). Ces modèles sont évolutifs et proposent des interfaces utilisateurs pour les simulations.

COMMUNICATION, INFORMATION.

Il existe peu d'outils de communication. L'outil **Comrisk**, développé par l'ADEME, l'INERIS et d'IRSN, met à disposition des méthodes et supports d'assistance. La mise en place de **comités de suivi** favorise le dialogue sur le terrain, par exemple pour la gestion de sites pollués.

La formation et l'information dans les **écoles** permettent de toucher un large public.

LEVIERS RÉGLEMENTAIRES ET ÉCONOMIQUES.

REACH* et les **analyses coût-bénéfices** peuvent constituer des leviers importants pour impliquer les acteurs économiques.

Des **financements fléchés** peuvent être attribués aux études prioritaires.

OUTILS TRANSVERSES.

Une action phare du PNSE2 est l'**étude de zone**, pour laquelle une méthodologie est proposée par l'INERIS. Les « points noirs », où se concentrent les pollutions, sont étudiés de manière globale, pour différentes résolutions spatiales et temporelles à terme. Les expositions multiples à des facteurs de risque de nature différente pourront y être appréhendées via l'élaboration d'indicateurs composites.

Les démarches de gestion des risques classiques, comme les **retours sur expériences**, permettent d'éviter le renouvellement des erreurs.

Pistes d'action et perspectives de recherche.

OBJETS D'ÉTUDES, SUBSTANCES PRIORITAIRES.

Il apparaît nécessaire de développer les connaissances sur les **expositions multiples**, les **mélanges** de polluants, les **interactions**. Les **omiques*** sont des approches globales pour constituer des empreintes des substances selon leurs modes d'action. La question des effets secondaires de l'**adaptation** à des toxiques est à creuser. Les **seuils** et le développement de VTR et VTR-EB sont remis en cause pour certaines substances.

DÉVELOPPEMENT D'OUTILS.

A court terme, il apparaît nécessaire de réévaluer les **VTR** existantes, et de développer des **VTR-EB** quand les données sont disponibles. A plus long terme, on peut penser à adapter le système des VTR-EB pour les substances toxiques pour la reproduction, les perturbateurs endocriniens, les produits cancérigènes, les mélanges, etc.

Les études sur des **nouvelles matrices** non invasives et pouvant refléter une fenêtre d'exposition aux substances chimiques particulièrement vulnérable (in utero...), comme le méconium*, doivent être poursuivies.

Pour les outils existants et futurs, la **robustesse**, l'**incertitude** et la **sensibilité** des résultats des modèles sont à tester systématiquement.

COLLECTE DE DONNÉES.

Les évaluateurs ont besoin de **données de biosurveillance homogènes** au niveau de l'Europe (étude pilote COPHES). En contexte de crise de santé publique, et dans un souci de transparence et d'efficacité, les données industrielles devraient être rendues disponibles.

Il est nécessaire de mettre en place des **registres** de maladies, une biosurveillance nationale, des bases de sondage à des échelles spatiales fines.

Les DOM-TOM ont tendance à être laissés de côté, sauf crises majeures. Or, les protocoles sont **adaptables** aux conditions locales.

COMMUNICATION, INFORMATION.

Il est nécessaire d'établir un **cadre de concertation** solide et de **décloisonner** les secteurs, afin d'améliorer les échanges et la coopération entre disciplines et acteurs. On ne peut répondre seul à des questions aussi transverses.

Développer l'information, la communication, la vulgarisation, à travers des discours et supports **compréhensibles par tous**, est primordial. Tous les acteurs doivent fournir un vrai effort.

FORMATION.

Les outils qui sont développés doivent être utilisés correctement pour que les résultats soient exploitables. Par exemple, pour l'outil modulaire d'évaluation des risques sanitaires, il est nécessaire de créer une formation.

Morgane Thierry-Mieg
Marine Rousset
Margaret Varkados-Lemarechal
Adebiotech

LEXIQUE

Bioaccessibilité : fraction d'une substance qui est au contact avec l'organisme (par exemple, qui se détache d'une particule de sol et se solubilise dans les fluides digestifs).

Biodisponibilité : fraction d'une substance qui est absorbée par l'organisme (par exemple, qui passe la barrière de l'intestin).

Biomarqueur : caractéristique biologique mesurable.

Biomonitoring / biosurveillance : évaluation de l'exposition par mesures directes dans les tissus.

EQRS : évaluation quantitative des risques, qui prend en compte des données de danger et d'exposition.

Expologie : science qui étudie l'exposition.

Exposome : résultat de l'analyse globale de l'exposition.

HBM : human biomonitoring values.

Méconium : premières selles du nouveau-né.

Omiques : méthodes d'analyse globales des entités (par exemple, le métabolome pour l'analyse des métabolites d'une substance).

REACH : règlement européen d'enregistrement, d'évaluation, d'autorisation et de restriction des substances chimiques.

Toxicocinétique : étude du devenir des substances toxiques dans un organisme vivant au cours du temps.

VTR (valeur toxicologique de référence) : indice de référence établi à partir de la relation entre une dose externe d'exposition à une substance dangereuse et la survenue d'un effet néfaste.

VTR-EB (valeur toxicologique de référence équivalent biomonitoring) : traduit la dose interne reçue.

Xénobiotique : substance étrangère à l'organisme.