

Science et décision en santé environnementale

Les enjeux de l'évaluation
et de la gestion des risques



Science et décision en santé environnementale

Les enjeux de l'évaluation et de la gestion des risques

Collection Santé et Société
N° 6, novembre 1997

Actes du colloque

**Science et décision en santé environnementale.
Les enjeux de l'évaluation et de la gestion des risques
9-11 décembre 1996, Metz**

Editeurs :

*D. Bard, IPSN
A. Cicoella, INERIS
M. Jouan, RNSP
J.L. Potelon, ENSP
D. Zmirou, U. Grenoble*

Coordination technique :

D. Oberlé, SFSP

Secrétariat :

I. Génovèse, SFSP

Editeur :

*Société française de santé publique
2, avenue du Doyen-Jacques-Parisot
BP 7
54501 Vandœuvre-lès-Nancy cedex*

ISBN 2-911489-04-7

SOMMAIRE

<i>Présidence</i>	p. 9
Michel Jouan	
<i>Introduction</i>	p. 11
Denis Zmirou	
Fondement, historique et bilan de l'expérience américaine en matière d'évaluation des risques dans le domaine de la santé environnementale	p. 15
Dalton Paxman	
ENJEUX DE L'ÉVALUATION DES RISQUES	p. 23
Enjeux sanitaires : y a-t-il un développement des atteintes de la santé en relation avec les facteurs environnementaux ? Faut-il avoir peur des faibles doses ?	p. 25
<i>Le cancer, maladie de l'environnement</i>	p. 25
Laurent Schwartz, André Cicoella	
<i>Atteintes de la reproduction</i>	p. 37
Jacques Auger	
<i>Pathologies respiratoires</i>	p. 45
Alain Grimfeld	
Débat	p. 49
Enjeux économiques : l'analyse coût-bénéfice en matière de santé environnementale	p. 52
Olivier Chanel	
Enjeux démocratiques : principe de précaution, risque acceptable et droit à l'information	p. 64
William Dab	
Les outils décisionnels de l'élaboration des « normes »	p. 77
<i>Les risques chimiques</i>	p. 77
Carole Kimmel	
<i>Application n° 1 : Une évaluation du risque sanitaire lié à l'incinération des déchets ménagers</i>	p. 90
Céline Boudet, Denis Zmirou, Mauricette Laffond	
Débat	p. 91
<i>Les risques radiologiques</i>	p. 93
Philippe Hubert	
<i>Les risques microbiologiques</i>	p. 114
Philippe Hartemann	
Débat	p. 122

LES OUTILS TECHNIQUES DE L'ÉLABORATION DES « NORMES »	p. 125
<i>Transposer de l'animal à l'homme : les modèles physiologiques</i>	p. 127
Frédéric Bois	
<i>Extrapoler des hautes doses aux faibles doses</i>	p. 139
Denis Bard	
<i>Application n° 2 : Potentiel dangereux des dioxines et exposition humaine</i>	p. 152
Denis Bard	
<i>Evaluer l'exposition : un élément clef du processus d'évaluation des risques</i>	p. 155
André Cicolella	
<i>Application n° 3 : Ethers de glycol</i>	p. 173
André Cicolella	
<i>Quantification et modélisation de l'incertitude en santé environnementale</i>	p. 175
Armand Maul	
Débat	p. 187
DE L'ÉVALUATION... À LA GESTION DES RISQUES	p. 189
La politique des instances internationales	p. 191
<i>La politique de l'Union européenne</i>	p. 191
Klaus Berend	
<i>La politique de l'OMS</i>	p. 197
M. Younes, B.H. Chen, M. Kryszanowski, F.X.R. Van Leeuwen	
Débat	p. 211
LA NÉCESSITÉ D'UNE APPROCHE GLOBALE : ALIMENTATION ET ÉVALUATION DES RISQUES	p. 213
Georges Bories	
Débat	p. 220
LES ACTEURS PROFESSIONNELS : DE NOUVEAUX CHAMPS, DE NOUVEAUX MÉTIERS, DE NOUVELLES PRATIQUES... ?	p. 223
Alain Cantineau, Guy Bourgeoisat, Alexis Armengaud, Jean-Luc Potelon	
Débat	p. 245
LA GESTION DES RISQUES	p. 249
Recherche et formation	p. 251
<i>L'expérience du Québec en évaluation des risques toxiques. Contexte et formation universitaire</i>	p. 251
Michel Gérin	
Débat	p. 257

Du bon usage des normes de qualité	p. 259
<i>Le point de vue d'une entreprise</i>	p. 259
Michèle Rizet	
<i>Application n° 4 : Risque saturnin</i>	p. 262
J.L. Godet	
<i>La Proposition 65 de l'Etat de Californie</i>	p. 264
Frédéric Bois	
Débat	p. 277
Table-ronde : Peut-on optimiser l'utilisation de l'expertise scientifique pour la gestion du risque ?	p. 279
<i>Ministère de la Santé – Sous-direction de la veille sanitaire, ministère de l'Agriculture – Direction de l'Alimentation, Ministère de l'Environnement – Direction de la Prévention des Pollutions et des Risques</i>	
Yves Coquin, Régis Lesueur, Jacques Ibert	
Conclusions : des risques balisés, des décisions éclairées	p. 290
Denis Zmirou	

Avertissement aux lecteurs

Bien que devenue « classique », en tant qu'outil d'analyse et de gestion des risques, Outre-Atlantique et dans quelques pays nord-européens, *l'Évaluation du risque* n'est pas encore une approche complètement familière aux chercheurs et aux instances concernés par l'étude, la surveillance et la gestion des risques liés à l'environnement, en France. Le sens des concepts et des mots n'est pas encore bien établi, les terminologies stabilisées. L'objectif majeur du colloque est, précisément, de contribuer à diffuser la culture et les outils de l'évaluation du risque. Ses actes témoignent de la diversité des termes usités pour véhiculer le même message, au point que certains utilisent encore les acronymes ou mots anglais (par exemple : LO(A)EL [« Lowest (Adverse) Effect Level »] pour « Dose Minimale induisant un Effet (Nocif) Observé », ou DM(E)NO ; NO(A)EL [« No Observed (Adverse) Effet Level »] pour Dose Sans Effet (Nocif) Observé ou DSE(N)O).

Malgré de nettes évolutions récentes, tous n'ont pas encore intégré les subtiles mais importantes distinctions entre l'*Évaluation du risque* proprement dite, avec ses quatre étapes conventionnelles (identification du danger, estimation des expositions, description des relations doses-réponse et caractérisation du risque – ou de l'impact), l'*Analyse du risque* (qui compare et juge l'importance de différents risques ainsi caractérisés), et la *Gestion des risques* (qui identifie, sélectionne, met en œuvre et évalue des mesures de prévention ou de réduction des risques). Entendue ainsi, l'*évaluation des risques* se distingue clairement de la prise de décision.

Le lecteur averti de cet état de l'art, des concepts et des pratiques, saura s'attacher au sens des mots plus qu'à leur orthographe et s'efforcera sans doute, à l'avenir, de retenir ceux qui permettront à tous de se comprendre pour promouvoir une approche bien adaptée à une prise de décision rationnelle dans le domaine complexe et souvent incertain, mais combien actuel, qui l'a fait naître.

Objectifs

La Société française de santé publique a organisé du 10 au 12 décembre 1996 le colloque « Science et décision en santé environnementale. Les enjeux de l'évaluation et de la gestion des risques ».

Ce colloque a permis de faire le point sur la façon dont les normes en matière d'environnement sont élaborées en France et de faire des propositions pour améliorer la situation actuelle pour faire en sorte que la problématique d'évaluation et de gestion des risques serve de référence dans la prise de décision en matière de risques environnementaux.

Face aux enjeux sanitaires, économiques, sociaux et, en dernier ressort, politiques, la publication des actes de ce colloque est une contribution essentielle pour :

- alimenter un véritable débat démocratique autour des procédures d'élaboration des normes visant à protéger l'individu au travail, dans l'environnement et en sa qualité de consommateur, tout en utilisant au mieux les ressources disponibles ;*
- renforcer la place de la France en tant que force de proposition au sein notamment des instances communautaires ayant la responsabilité de la détermination des normes ;*
- séparer institutionnellement les procédures d'évaluation et de gestion des risques dans les instances qui sont en place ou en cours de constitution en France ;*
- inviter les autorités scientifiques et administratives à développer les outils d'une recherche spécifique sur l'évaluation et la gestion des risques.*

Ouverture du colloque

Michel JOUAN ⁽¹⁾

C'est en ma qualité d'animateur de la Commission thématique « Santé - Environnement », l'une des commissions créées au sein de la Société Française de Santé publique après sa réorganisation intervenue au début des années 1990, que je vous accueille dans les anciens locaux magnifiquement rénovés de l'Arsenal pour ce colloque consacré aux enjeux de l'évaluation et de la gestion des risques dans le domaine de la santé environnementale.

La Commission « Santé - Environnement » a maintenant acquis une certaine expérience dans l'organisation de débats portant sur des sujets d'actualité ; c'est en effet la troisième manifestation visible de cette instance qui a déjà organisé en 1993 dans les locaux de l'Ecole Nationale de Santé Publique à Rennes un colloque sur les nitrates, puis procédé à la demande des Ministres de la Santé, de l'Environnement et des Transports à un travail de mise à jour des données bibliographiques sur les effets sur la santé des polluants d'origine automobile.

Pourquoi avons nous choisi ce thème de l'évaluation et de la gestion des risques ?

Discipline peu répandue et utilisée en France par les acteurs en charge de l'élaboration des politiques relatives à la préservation de l'environnement et de la santé publique, ce colloque vient, me semble-t-il, à point nommé pour répondre aux préoccupations qu'expriment tant les professionnels de santé en charge de l'évaluation et/ou de la gestion des risques, que les décideurs administratifs ou politiques.

Ce colloque ne constitue pas, bien entendu, la phase ultime de la réflexion engagée en ce domaine ; je formule au contraire le souhait qu'il soit le point de départ d'une prise de conscience de tous les acteurs impliqués dans ce domaine.

Le programme que nous vous proposons pour ces trois jours a été élaboré au sein de la Commission thématique « Santé - Environnement » après des débats particulièrement animés, ce qui témoigne d'une certaine façon des enjeux qui caractérisent ce sujet difficile.

Puis-je formuler à l'ouverture de ce colloque le souhait qu'il corresponde à vos attentes et qu'il permette de répondre à certaines de vos interrogations en la matière ?

(1) Réseau national de santé publique, 14, rue du Val-d'Osne, 94415 Saint-Maurice cedex.

En évoquant l'âpreté des discussions qui ont caractérisé l'élaboration de ce programme, je ne puis manquer d'adresser mes sincères remerciements à tous ceux qui ont participé à sa construction et notamment souligner le rôle qu'a joué A. Cicolella dans l'organisation de cette manifestation.

Je souhaiterais aussi remercier l'ensemble des intervenants pressentis pour présenter une communication lors de ce colloque et notamment nos collègues étrangers, pour certains venus de très loin comme nos collègues nord-américains qui, j'en suis persuadé, nous apporteront le fruit de leur expérience dans le domaine de l'évaluation et de la gestion des risques qui leur est familier au moins depuis le début des années 1980.

Mes remerciements s'adressent également à toutes les organisations publiques et privées dont le concours financier a été très précieux et très apprécié et sans lesquelles cette manifestation n'aurait pu avoir lieu. A ce propos, je voudrais souligner l'apport décisif que représentent les contributions des ministères de la Santé et de l'Environnement, de l'Institut de Protection et de Sûreté Nucléaire (IPSN), de l'Institut National de l'Environnement industriel et des Risques (INERIS), du Conseil Régional de Lorraine et de la mairie de Metz. Que ceux qui n'ont pas été cités n'y voient que le fruit d'un oubli malencontreux de ma part, ce pourquoi je les prie de bien vouloir accepter mes excuses.

Enfin, je ne voudrais pas terminer cette introduction sans rendre hommage au Secrétariat général de la SFSP dont le dévouement et la disponibilité sont toujours très appréciés en de telles circonstances.

Introduction

Denis ZMIROU ⁽¹⁾, Président de la SFSP

J'ai l'honneur et le plaisir d'ouvrir à Metz, ville phare dans le domaine de la recherche sur l'environnement, ce colloque de la SFSP sur « les enjeux de l'évaluation et de la gestion des risques en santé environnementale ». Cette manifestation a été préparée depuis près d'un an par la Commission Environnement-Santé de la SFSP, présidée par M. Jouan, tout particulièrement par A. Cicolella de l'INERIS, et bien entendu, par toute l'équipe du secrétariat général de la SFSP, que je remercie.

Pourquoi sommes-nous si nombreux ici, et bien plus hors de ces murs prestigieux, à nous intéresser à ces questions de santé en lien avec notre milieu de vie, de travail, de consommation, de résidence ?

Déclarons d'emblée que nous avons fait le choix de retenir le terme « environnement » dans son acception large comprenant, bien entendu, l'environnement professionnel, mais aussi certaines de nos consommations, celles-ci étant aussi influencées par nos comportements.

C'est peu dire que la manière dont le corps social perçoit ces sujets complexes et délicats a connu de profondes mutations depuis une vingtaine d'années, dans les principaux pays industrialisés, plus récemment hélas en France.

D'un côté, on connaît un essor formidable d'outils techniques de maîtrise de notre planète, outils qui modifient, chaque jour davantage, notre environnement physique. Ces développements technologiques sont accompagnés de progrès non moins impressionnants des connaissances scientifiques sur l'impact qu'ils ont ou peuvent avoir sur le milieu de vie, sur notre santé ou celle de nos enfants. Ces connaissances sont porteuses d'une grande ambiguïté en ce qu'elles donnent au public l'impression, si ce n'est l'espoir, d'une aptitude à éradiquer ou, tout le moins, à réduire les menaces, aujourd'hui mieux connues, que l'activité de l'homme génère pour lui-même. En même temps elles soulignent, interprétation pessimiste, que cet homme sera toujours un apprenti sorcier, donnant ainsi corps à une image, heureusement erronée, d'un environnement beaucoup plus menaçant aujourd'hui qu'au « bon vieux temps ».

D'un côté, donc, des connaissances techniques et scientifiques en rapide progression, d'un autre côté, une perception sociale qui se caractérise par une aversion croissante

(1) Université Joseph-Fourier, Grenoble 1, Laboratoire de santé publique, Faculté de médecine, 38700 La Tronche.

à l'encontre des risques considérés comme subis, aversion qui se traduit par une exigence croissante de sécurité sanitaire et, de plus en plus souvent, par une recherche des fautes et des fautifs.

- Cette exigence s'adresse bien sûr à ceux qui sont étiquetés par la *vox populi* comme producteurs des nuisances, je veux dire les acteurs industriels. Notons à cet égard, pour nous en étonner, que cette exigence semble se diluer lorsque la source de ces nuisances se démultiplie au point de désigner le citoyen lui-même, consommateur-producteur de déchets et chauffeur-pollueur de l'air de nos cités.
- Cette exigence s'adresse aux pouvoirs publics, nationaux et locaux, sommés d'ériger les cadres réglementaires et les appareils de contrôle censés garantir cette sécurité, alors même que le citoyen regarde avec une suspicion croissante le renforcement de l'intervention de l'Etat.
- Cette exigence s'adresse aux scientifiques, aux experts chargés de produire une information utile à la décision, cette utilité étant de plus en plus mesurée à l'aune de la simplicité de la réponse apportée (danger/non-danger ? Est-ce noir ou blanc ?).
- Cette exigence s'adresse aussi, bien sûr, aux professionnels qui, d'un bout à l'autre de la chaîne, de l'exposition aux effets, sont chargés de la surveillance de la qualité des milieux et du repérage des éventuelles anomalies qui pourraient apparaître.

Je crois que le maître mot qui inspirera nos travaux est celui d'incertitude. Incertitude qui n'affranchit pas pour autant de la nécessité de la décision mais qui, au contraire, impose l'adoption d'une ligne de conduite explicite, rigoureuse et transparente de chacun des nombreux acteurs de notre domaine.

Cette incertitude est souvent désagréable à reconnaître pour la communauté scientifique ; elle est, on le conçoit, particulièrement inconfortable pour les décideurs ; elle est parfois vécue avec anxiété, voire angoisse par les citoyens, élevés au lait du triomphalisme scientifique. C'est pour répondre à ce dilemme « ne pas être parfaitement sûr mais cependant agir » qu'est née à la fin des années 70, et que s'est développée au cours des années 80 l'approche de l'évaluation des risques. Les problèmes posés sont complexes, ils font appel à des champs disciplinaires très divers : segmentons le problème pour mieux le délimiter et cerner ce qu'on sait et ce qu'on sait moins ou pas. Un des apports majeurs de l'évaluation du risque est d'avoir formalisé une démarche bornant le certain et l'incertain.

Ce travail scientifique s'est accompagné d'une réflexion plus politique et d'un effort de pédagogie citoyenne sur les critères de décision en matière de gestion des risques. De là sont sortis les fameux seuils de décision concernant, par exemple, le risque

cancérogène (jugé acceptable ou inacceptable aux Etats-Unis à 10^{-4} ou 10^{-6} après une exposition durant une vie entière), ou concernant le risque infectieux lié à l'eau de boisson (fixé à 10^{-4} /an).

La France, reconnaissons-le, a peu contribué à cet effort conceptuel et scientifique, contrairement à d'autres pays européens et, bien sûr, au continent nord-américain. De plus, nous n'avons pas encore pleinement intégré ces logiques dans notre appareil scientifique et décisionnel. Elle doit, du coup, rattraper ce retard à marche forcée et, souvent, dans la douleur de la crise, sous la double pression du public mais aussi des industriels et acteurs économiques qui ont besoin de références pour cadrer et dimensionner leurs efforts et leurs investissements.

Faute d'une telle approche scientifique explicite, et faute d'une clarification des missions et responsabilités distinctives des différents acteurs du champ, le concept du principe de précaution, récemment sanctionné dans le droit international et français, peut s'avérer comme une nouvelle ligne Maginot ou un alibi pour l'inaction. Quelles sont ces missions et responsabilités distinctives ?

- aux scientifiques de produire les connaissances permettant de réduire ces espaces d'incertitude ; encore faut-il qu'il y ait une claire formulation des problèmes auxquels on leur demande de répondre et que soient mieux organisés les lieux de cette formulation ;
- aux experts de traduire ces faits scientifiques en termes compréhensibles par les décideurs en traçant et pondérant de manière contradictoire les alternatives, sur la base de critères explicites, notamment sanitaires et économiques...
- aux pouvoirs publics d'arbitrer entre les différentes logiques et contraintes toujours présentes, car nous savons que les considérations relatives à l'emploi, au développement économique, à l'aménagement du territoire ne sont certes pas des préoccupations illégitimes ;
- aux acteurs économiques de contribuer aussi au développement des connaissances et d'apporter les garanties que seront véritablement mises en œuvre les mesures permettant de prévenir les nuisances, dans une relation nouvelle avec les populations concernées et les collectivités locales.

C'est dans cet esprit que s'inscrit le colloque de la SFSP.

- il s'agit, par nos travaux, de diffuser cette culture sur l'évaluation des risques en exposant ses principes, en illustrant ses méthodes et applications ;
- il s'agit de réfléchir aux moyens d'améliorer la production des acteurs du champ, en contribuant à cerner leurs rôles respectifs et à organiser les espaces d'échange et de confrontation ;

- il s'agit de contribuer à instruire le public sur l'illusion d'une sécurité absolue, à partir de faits scientifiques et d'expériences professionnelles permettant à chacun de mieux appréhender la réalité et l'ampleur des risques en regard des avantages que procurent les activités qui génèrent les nuisances ou d'autres risques mieux intégrés socialement.

Nous attendons beaucoup des débats qui permettront de poursuivre la réflexion de la SFSP. Le document de travail qui a été élaboré pour cette occasion est un moment de cette réflexion qui, enrichi de ces nouvelles données, permettra de formuler des propositions auprès des pouvoirs publics, des acteurs économiques et des professionnels de l'environnement et de la santé.

La SFSP ne prétend pas, bien entendu, outrepasser son rôle. Rassemblant de l'information, de l'expérience, organisant l'échange, elle n'a pas pour vocation de proposer des mécanos institutionnels. Mais elle est prête, comme toujours, à participer à tout forum où ces propositions trouveraient des concrétisations.

Fondement, historique et bilan de l'expérience américaine en matière d'évaluation des risques dans le domaine de la santé environnementale

Dalton PAXMAN ⁽¹⁾, Président de la Risk Assessment Policy Association,
auteur du rapport « Researching Health Risks » pour l'Office d'Evaluation
Technologique du Congrès Américain.

Cette présentation résume l'expérience des Etats-Unis quant à l'utilisation de l'évaluation des risques en vue de la détermination des critères et des priorités pour la Santé, l'Environnement et l'Hygiène.

Je développerai les fondements historiques de l'évaluation des risques à la lumière des bouleversements scientifiques, technologiques, sociaux et politiques qui se sont produits aux Etats-Unis depuis l'introduction de la méthodologie de l'évaluation des risques, son développement et sa dissémination au travers des agences locales, nationales puis fédérales.

Je traiterai des récentes évolutions scientifiques et technologiques qui ont significativement influencé la mise en œuvre de l'évaluation des risques ainsi que le paysage politique mouvant qui a accru sa visibilité en tant que réel outil de l'évaluation des risques.

Les dernières élections aux Etats-Unis, qui ont, de nouveau, abouti à une présidence démocrate et un congrès républicain, assurent que la méthodologie de l'évaluation des risques fera encore l'objet de débats houleux à la fois d'un point de vue politique mais aussi scientifique.

This presentation summarizes the U.S. experience with using risk assessment in setting standards and priorities for health, environment, and safety. I will review the historical foundation of risk assessment in light of the scientific, technological, social, and political changes buffeting the U.S. as risk assessment methodology was introduced, developed, and disseminated across federal, state and local agencies. I will discuss the recent scientific and technological developments that have significantly influenced risk assessment policy and the changing political landscape that has enhanced the visibility

(1) Office of Disease Prevention and Health Promotion, US Dept of Health & Human services, Humphrey Bld Room 738G, 200 Independence avenue, DC 2001 Washington USA.

of risk assessment as a policy tool. The recent U.S. election, which reelected a Democratic President and Republican Congress, ensures that risk assessment methodology will continue to be hotly debated, both politically and scientifically.

Introduction

I would like to thank the organizers and the FSPH for the invitation to present the scientific and political foundations of risk assessment as experienced in the U.S. I have had the opportunity to see it from many different perspectives, as a scientist and environmentalist, to an analyst for the U.S. Congress, and recently as an advisor in the Public Health Service. My talk will be in 3 parts : Historical foundations: rise of the risk bureaucracy ; Risk Assessment Paradigm and its evolution ; and New Directions in Risk Policy. My remarks will be limited to assessing risks to human health from environmental contaminants (mostly chemical but some physical, e.g., radiation) and not the other risks or the management of risk. However, significant progress is being made with “ecological risk assessments”. Before I discuss the history of risk assessment (RA), I would like to describe the most relevant U.S. federal agencies. The agencies involved in risk assessment and risk management, termed the risk bureaucracy, can be divided into those with regulatory or public health functions.

Regulatory functions include : setting standards, issuing permits, enforcement, record-keeping, inspection, and occurs in such agencies as EPA, OSHA/DOL, FDA, USDA, DOD, and DOE. Public health functions include : applied and basic research, environmental epidemiology, communication, education, health surveillance, training, toxicology, in such agencies as CDC, ATSDR, NCEH, NIOSH, NIH (NIEHS/NCI), and EPA.

Historical Foundation of Risk Assessment

The use of risk assessment in the U.S. has its roots in the history of public health in the United States. Environmental interventions formed the basis of what is termed the “first public health revolution”, in the late 19th and early 20th centuries. The predominant environmental agents of the era were infectious agents, such as cholera, smallpox, and tuberculosis. Increasingly environmental threats have become associated with exposures to manmade chemical and physical agents. However, recent outbreaks for food borne diseases in the U.S. serve to remind us that environmental threats include microbiological agents. After World War II, the public health successes against infectious diseases shifted public health efforts away from infectious diseases to chronic health effects (in what is termed as the second public health revolution), such as heart disease and cancer; and, environmental interventions shifted

from preventing acute poisoning to protecting against chronic exposures to materials to which humans are exposed on a daily basis. These efforts resulted in part from the early environmental health studies establishing the concepts of chronic health effects such as hazards identified in the workplace, including silicosis in miners, scrotal cancers in chimney sweeps, as well as the relationships between tobacco and lung cancer, and asbestos and pulmonary disease. About 50 years ago, toxicologists began to study the problem of establishing limits on exposures to hazardous substances that would protect human health. The early efforts began in the 1940s in connection with concerns about occupational exposures to chemicals and about residues of pesticides in foods. Toxicologists were guided by the principle that all substances could become harmful under some conditions of exposure – when the so-called threshold dose was exceeded – but that human health could be protected as long as those exposure conditions were avoided. Experts in occupational health tended to rely heavily on observations of short term toxicity in highly exposed workers and established acceptable exposure limits that were below the exposures that produced observable toxic effects. In the early 1950s, FDA scientists proposed a procedure for setting acceptable limits, which became acceptable daily intakes, for dietary residues and food additives. Their procedure was based on the threshold and first involved identification of a chemical's no-observed-effect-level (NOEL) from the set of chronic animal-toxicity data in which the animals responded to the lowest dose-tested. Safety factors of 10 were used to account the differences between laboratory animals and average humans and for large and diverse human populations, thus a safety factor of 100. Although it has been modified in minor ways, the basic procedures for setting limits on human exposures persists to this day and remains a cornerstone of other regulatory and public health risk assessments. For carcinogens, scientific concern focused on the possibility that some substances might act through nonthreshold mechanisms ; that is, the exposure to even one molecule of a carcinogen is associated with a small but non-zero increased risk of tumor induction which were developed initially from observations of radiation-induced cancer.

The federal risk bureaucracy was a shadow of its present self when President Kennedy took office in 1961, a brief 35 years ago. Then within four years came the authors Rachel Carson and Ralph Nader – to rouse the country from a period of apathy and warn that the air we breathed and the food we ate were full of poisons; and that U.S. corporations were turning out products they knew were so faulty they could kill us.

Out of this period of federal expansion, mainly under Presidents Johnson and Nixon, came the creation of the EPA and OSHA, and passage of the Clean Water Act and the Clean Air Act ; Superfund ; the Endangered Species Act, and a stream of consumer regulations, mandating everything from seat belts and safer tires to more energy-efficient appliances. These laws redefined the relationship between government and

society, and extended the federal mandate to the quality of the nation's air and water, the safety of products rolling off U.S. assembly lines, and the plight of the poor.

The focus in the 1970s shifted to cancer, as part of the federal “war on cancer”, launched by President Nixon. Through the 1960s and early 70s toxicologists avoided the problem of identifying acceptable intakes of carcinogens. When possible, regulators simply prohibited introduction of carcinogens into commerce, such as concern over carcinogens in the food supply, which can be traced back to the famous Delaney Clause, enacted in 1958 as part of the Food Additives Amendment to the Food, Drug, and Cosmetics Act, which prohibited food additives that had been shown to induce cancer in humans or experimental animals and remained the law until August, 1996, when President Clinton signed the Food Quality Protection Act. For the purposes of chemical regulations, environmental policy began to divide potentially toxic agents into carcinogens and noncarcinogens.

Those approaches to the problem of regulatory exposure to environmental carcinogens became problematic in the face of two trends. First, government and industrial testing for carcinogenicity began to increase rapidly during the 1960s ; during the 1970s, regulators had to deal with large numbers of newly identified carcinogens that were found among the many commercial products introduced after World War II. Second, analytic chemists became able to identify carcinogens in the environment at lower and lower concentrations. It became clear during the early to middle 1970s that a systematic approach to regulating carcinogens was needed.

Several authors had published methods for quantifying low-dose risks associated with chemical carcinogen exposure in the 1960s and 1970s, and regulatory agencies – FDA and EPA in particular – began adopting some of the methods in the middle 1970s. OSHA at first rejected the use of risk quantification at this time. Those trends of the 1970s toward increasing the use of risk assessment in carcinogen regulation caused several regulatory agencies to look into methodology for evaluating low dose risk levels. Among them, the Interagency Regulatory Liaison Group (IRLG) developed a set of RA guidelines, which embodied several important scientific principles, which originated from IARC (France), NCI, and regulatory agencies (FDA and OSHA). Among them : the appropriate use of epidemiology and animal data in identifying potential human carcinogens and the extrapolation of such data to humans.

Risk assessment paradigm and its evolution

Risk Assessment in the 1980s

By the early 1980s, risk assessment began to take on considerable importance with the regulatory agencies and to capture the attention of regulated industries. Environmental

legislation proliferated in this decade as looming “environmental crises”, from ozone depletion to global warming, threatened the nation and the world. One important impetus to the development of risk assessment techniques was the Supreme Court’s benzene decision, where a plurality of justices found that OSHA could regulate only if it found a “significant risk of harm”. Although there was no definition of significant risk, the decision strongly signaled that some form of RA was necessary as a prelude to deciding whether a risk was large enough to deserve regulation.

In 1983, NRC was asked to issue recommendations regarding the scientific basis of risk assessment and the institutional arrangements under which it was being conducted and used. Based on the earlier work, NRC synthesized the principles and concepts first elucidated by several agencies and the IARC. The report developed a clear conceptual distinction between risk assessment and risk management and characterized the risk assessment process into 4 stages : hazard identification, exposure, dose-response assessment, and risk characterization.

The NRC also recommended that regulatory agencies should develop and use inference guidelines that detail the scientific basis for the conduct of risk assessment and that set forth the default options. A key issue is RA default assumptions in the absence of actual data or knowledge. Agencies must adopt science policy assumptions in order to make decisions. The assumptions can be divided into 2 general types : those that are used to bridge gaps in scientific knowledge and those that compensate for a lack of agent-specific data. In 1985, OSTP brought together scientists at NIH and the federal agencies to issue a comprehensive review of the scientific basis for RA. They adopted a framework for RA and provided the individual regulatory agencies a basis for developing the type of guidelines recommended by the NRC. Alone among federal agencies, EPA is the main player in developing and revising risk assessment guidelines. Although OSHA, FDA, and CPSC produced guidelines, only EPA has completed scientific reviews of some of their guidelines and formally modified them in response to new scientific information. EPA adopted a set of guidelines for carcinogen risk assessment, first in 1976 and then modified them in 1986 and released draft guidelines in 1996. The guidelines specify default options. EPA has since issued guidelines for assessing risks associated with other adverse health effects and for the conduct of exposure assessments, including mutagenicity, developmental toxicity, effects of chemical mixtures, and human exposure. Also, it later published guidelines for male and female reproductive risks.

Risk Assessment in the 1990s

The 1990 Clean Air Act Amendments required that EPA commission the NRC to conduct a study on the use of risk assessment in setting air pollution standards and,

in 1993, NRC released “Science and Judgment in RA”. The NRC recommended that EPA should retain its conservative, default-based approach to risk assessment for screening analysis in standard-setting; however, it recommended several steps to make it more effective. EPA should develop and use an iterative approach to risk assessment, to improve the understanding of the relationship between RA and RM. The iterative approach allows for improvements in the default-based approach by improving both models and the data used in the analysis, reducing uncertainty with each iteration as more data and information arise. EPA needs to justify its defaults and establish procedures that permit departures from the default options. When EPA reports estimates to decision makers and the public, it should present not only point estimates of risk, but also the sources and magnitudes of uncertainty associated with these estimates.

The Presidential Commission on RA and RM released a draft report in June 1996 on risk management and regulatory decision-making. While still in draft, the report focuses on risk management. Among its conclusions are to incorporate “stakeholders” in the decisionmaking process. In 1993, I directed the Congressional Office of Technology Assessment study on RA research, which concluded that RA must be tied to research. The kinds of research needs and opportunities that risk assessment can justify and help prioritize would be stronger if it also incorporated the ever-expanding knowledge base in microbiology, genetics, endocrinology, immunology, and other disciplines that the risk assessment needs for long-term success. Research is pointing the way to future directions for risk assessment. Bottomlines for Risk Assessment properly used, risk assessment simultaneously can :

- a) characterize the nature and magnitude of particular risks,
- b) make clear which risk-management interventions should have the highest priority,
- c) and by identifying the nature and extent of uncertainty in the underlying science, make clear where additional research and development are most needed.

Next Directions

Later speakers will better describe and characterize the kinds of research underway in RA. It is beyond the scope of this presentation to discuss the breadth of research, but I want to point out 3 areas of research with potential for large improvements in RAs : noncancer health effects ; biomarkers of exposure ; microbial risk assessments. Entering the 1990s, the great strides in biomedical research, some of it conducted here in France, have begun to reveal the cellular and molecular mechanisms by which environmental agents can cause disease. While interest still exists on chemical carci-

nogenesis, environmental health researchers are shifting their focus to health effects other than cancer, such as immunological, respiratory, neurological, and developmental health effects. Researchers have contributed to demonstrating that chemicals, such as dioxin, can interact with receptor proteins and perturb signal transduction systems involved in cellular growth and differentiation. More controversial to some is the suggestion that some environmental agents might be disrupting human endocrine systems, leading to possibly abnormal mental development and diminished reproductive abilities. Theo Colburne and colleagues generated substantial publicity and controversy in the U.S. with the publication of their book, “Our Stolen Future”. The notion of “endocrine disruptors” gained additional scientific credibility with the finding that mixtures of estrogenic compounds were more potent in activating the estrogen receptor in a test system than the individual compounds.

The new information available from the biomedical sciences also improves the ability to understand and assess the risk of adverse health effect following exposure to a possibly toxic agent. Researchers, especially epidemiologists and risk analysts, will increasingly incorporate powerful biologic markers of exposure, disease, or susceptibility into their studies, enhancing the power of their studies and reducing the uncertainty of individual and group risk assessments by providing more person-specific information. The field of “molecular epidemiology”, which includes biomarkers in epidemiologic research, will be able to identify susceptible individuals and susceptible subpopulations, who are at a greater risk of adverse health effects than the general population. Susceptible subpopulations will include those with genes predisposing individuals to disease, such as the breast and colon cancer genes, illness such as asthma, and age, such as fetuses, infants or the elderly.

An area where new uses of RAs will be observed will be seen in food safety. RA is more thoroughly developed for chemical hazards than for food borne pathogens such as bacteria; yet every day, thousands of Americans are stricken by illness caused by the food they consume, and each year over 9,000 die as a result. The economic costs to America is enormous, perhaps up to 40\$ billion a year in health care and other economic costs. RA will be used to assist in determining the allocation of resources to reducing risks according to the toll they take on human health. RA is required for any science-based system of preventive controls. Sound risk assessments – for bacterial, parasitic, and viral food contaminants – are also critical for the World Trade Organization Treaty negotiations, which require that US food safety standards be based on scientifically valid measures derived through risk assessment.

Historically, improvements in public health have come from environmental interventions, such as occupational safety, proper waste disposal and hygiene, fluoridation of water supplies, pasteurization of milk, food safety and auto safety.

Quarantine of infected individuals (e.g. tuberculosis, smallpox) was designed to remove a risk factor (infected individual) from the community. Our notions of a “public health approach” stem from these early public health successes.

More recently, the increasing complexity and the media-specific nature of Federal statutes and regulatory requirements has led the Federal government to a greater reliance on regulatory approaches, rather than broader public health approaches.

Future environmental health progress will depend upon a return to public health approaches, where regulatory and public health agencies work more closely together, and greater attention is given to incentives to prevent environmental contamination.

The Center for Disease Control and Prevention (CDC) has analyzed the relative importance of human biology, the environment, behavior, and health care to the ten leading causes of premature mortality in the US. By allocating the contributing factors of premature mortality to the four elements of the determinants of health, the results indicate that 20 percent of premature deaths were attributed to inherited and genetic factors ; environmental factors contributed another 20 percent ; and inadequacies in the health care system contributed to 10 percent of premature mortality ; and life style contributed to approximately 50 percent of premature mortality.

Further analyses of the CDC study suggest that greater emphasis should be placed on population based approaches to improving health, particularly those related to behavior and the environment, including the socioeconomic environment which may significantly influence behavior. RA can be used to help us set our priorities to have the greatest impact on public health.

Les outils décisionnels de l'élaboration des « normes »

Présidence : William DAB

LES RISQUES CHIMIQUES

L'exemple des lignes directrices de l'US EPA (sur le cancer, les effets sur la reproduction, les effets sur le développement, les effets neurotoxiques ou la mesure de l'exposition...)

Carole KIMMEL ⁽¹⁾

L'Agence de Protection de l'Environnement des Etats-Unis (EPA) a développé des recommandations pour l'évaluation des risques concernant les effets sur la santé comme le cancer, les effets toxiques sur le développement, la mutagénicité, les effets toxiques sur la reproduction et les effets neurotoxiques.

Des lignes directrices pour évaluer l'exposition et les mélanges chimiques ont également été élaborées. Leur objectif est de mettre en place des principes et procédures pour guider les scientifiques de l'EPA dans la mise en œuvre de l'évaluation des risques, d'aider à la cohérence de la politique de l'Agence et d'informer ses décideurs et le public sur ces procédures scientifiques. Les documents sont revus de manière approfondie par des comités d'experts scientifiques de l'EPA ainsi que par d'autres scientifiques extérieurs à l'Agence, et constituent le fruit de consensus des larges milieux scientifiques dans chaque discipline particulière.

Ces documents ne sont pas des textes réglementaires, c'est-à-dire qu'ils n'exigent pas, par exemple, de types de tests particuliers mais rassemblent plutôt l'état de l'art des approches scientifiques pour mener à bien l'évaluation des risques. Ces recommandations n'ont pas pour vocation de détailler telle interprétation mais plutôt de fournir des procédures par défaut et des hypothèses afin de remédier aux lacunes des connaissances et des données.

Ainsi, les hypothèses par défaut sont rappelées, le besoin d'un jugement d'experts est souvent souligné comme nécessaire dans l'interprétation des données. Les « lignes directrices » tentent de fournir, pour l'avenir, une flexibilité entre l'évaluation des risques et le

(1) National Center for Environmental Assessment, Office of research and development, USA EPA, 401 Mstreet SW, Washington, USA.

recours à des conclusions inexactes car il est reconnu que les résultats des futures recherches ne pourront pas toujours être prévus.

Comme les méthodes et les connaissances scientifiques évoluent rapidement, nous essayons de faire en sorte que les lignes directrices soient revues, corrigées et complétées à l'aide de documents techniques soumis à critique d'experts toutes les fois que cela est nécessaire. Des exemples de diverses recommandations pour l'évaluation des risques de l'EPA seront discutés pour illustrer leur développement et leur utilisation.

Risk assessment plays a pivotal role as the interface between research and risk management, as illustrated in the Figure. The overlap between research and risk assessment is an important one. Identification of research needs that will advance the risk assessment process is critical to development of improved, scientifically sound risk assessment methodology. Similarly, the interface between risk assessment and risk management is extremely important. In particular, the ability of scientists and risk assessors to effectively communicate the strengths, weaknesses, and uncertainties in the risk assessment process to risk managers will result in regulatory decisions that appropriately weigh the scientific information available with other considerations of importance in risk management.

Introduction

The U.S. Environmental Protection Agency (U.S. EPA) began developing its risk assessment guidelines following the publication in 1983 of a landmark document by the National Research Council (NRC) of the U.S. National Academy of Sciences titled « Risk Assessment in the Federal Government : Managing the Process. » This document clearly outlined the process of risk assessment as a scientific evaluation, separate from the risk management process which includes other considerations, such as cost-benefit analyses, remediation options, social, political and public health considerations.

The NRC (1983) document defined risk assessment as « the characterization of the potential adverse health effects of human exposures to environmental chemicals », and indicated that it should include both qualitative expressions of risk as well as a quantitation of risks. On the other hand, risk management is the term used to include comparisons of benefits with risks, engineering controls, political, social and other economic considerations.

The most important advance by the NRC (1983) was to organize the risk assessment process into four components : hazard identification, dose-response assessment, exposure assessment, and risk characterization (*see Fig 1*). Hazard identification addresses whether an agent causes an effect and under what conditions. Dose-response assessment addresses what is the dose-response relationship and estimates low-dose risks

or doses that appear to be without additional risk. Exposure assessment estimates the exposure (estimated or measured) to the human population. Risk characterization, the final step in the process, combines information from the first three steps and characterizes the risk, both qualitatively and quantitatively. In risk characterization, the assumptions and uncertainties in the data are clearly articulated.

The process for producing a risk assessment guideline begins with development of a draft guideline document by a U.S. EPA workgroup. This draft undergoes internal peer review, then a revised guideline is proposed in the Federal Register (U.S. Government publication), and public comments are invited, particularly on issues where there may be controversy or uncertainty about interpretation of data. The U.S. EPA Science Advisory Board (a group of external experts) reviews and comments on the guidelines and on proposed responses by the Agency workgroup to the public comments. A revised draft is then developed which undergoes Agency management review, and Administration level review. Once these reviews are completed and the document is revised accordingly, the guideline is published in the Federal Register as final. This entire process typically takes several years.

The U.S. EPA’S Risk assessment guidelines

Several risk assessment guidelines have been published by the U.S. EPA, and these are listed in *Table 1*. The first major effort was the publication of five final guidelines in 1986, having been proposed in 1984, shortly after the NRC (1983) publication calling for such guidelines. These included guidelines on risk assessment for carcinogens [U.S. EPA, 1986a], mutagenicity [U.S. EPA, 1986b], chemical mixtures [U.S. EPA, 1986c], and developmental toxicants [U.S. EPA, 1986d], Guidelines specific for exposure

Table I: The U.S. environmental protection agency’s risk assessment guidelines

Title	Reference
<i>Final</i>	
Guidelines for Carcinogen Risk Assessment	U.S. EPA, 1986a
Guidelines for Mutagenicity Risk Assessment	U.S. EPA, 1986b
Guidelines for Health Assessment of Chemical Mixtures	U.S. EPA, 1986c
Guidelines for the Health Assessment of Suspect Developmental Toxicants	U.S. EPA, 1986d
Guidelines for Estimating Exposures	U.S. EPA, 1986e
Guidelines for Developmental Toxicity Risk Assessment	U.S. EPA, 1991
Guidelines for Exposure Assessment	U.S. EPA, 1992
Reproductive Toxicity Risk Assessment Guidelines	U.S. EPA, 1996c
<i>Proposed</i>	
Proposed Guidelines for Neurotoxicity Risk Assessment	U.S. EPA, 1995
Proposed Guidelines for Carcinogen Risk Assessment	U.S. EPA, 1996a
Proposed Guidelines for Ecological Risk Assessment	U.S. EPA, 1996b

assessment also were published [U.S. EPA, 1986e]. The risk assessment guidelines were not meant to be static, but rather “living” documents, to be revised and updated as scientific information advanced. Both the Guidelines for Developmental Toxicity Risk Assessment [U.S. EPA, 1991] and the Guidelines for Exposure Assessment [U.S. EPA, 1992] are revisions of earlier guidelines. Work has begun on revising the Guidelines for Carcinogen Risk Assessment, and a proposal was published in the spring of 1996 [U.S. EPA, 1996a]. Within the past two years, the first Reproductive Toxicity Risk Assessment Guidelines [U.S. EPA, 1996c] were published, and two additional guidelines have been developed and proposed, one on Neurotoxicity Risk Assessment [U.S. EPA, 1995], and one on Ecological Risk Assessment [U.S. EPA, 1996b].

The U.S. EPA’s risk assessment guidelines are not meant to be step-by-step instruction manuals like a cookbook. They do not specify each ingredient so that when combined, they result in a perfectly « baked » product. Risk assessment guidelines also are not rule books, i.e., they do not prescribe the kinds of testing that must be done for a given organ or system, but rather discuss how to evaluate data that are available on a chemical from current testing guidelines and the published literature. Finally, risk assessment guidelines are not text books, giving all the basic scientific information on an organ, system, or type of toxicity. Rather, the guidelines discuss scientific principles in the context of how they support the assumptions and default approaches that must often be used in risk assessment.

The major purposes of the U.S. EPA risk assessment guidelines are to : (1) codify, or put in writing, the risk assessment methods used by the Agency ; (2) promote high scientific quality and consistency for risk assessments within the Agency ; (3) guide U.S. EPA scientists in the conduct of Agency risk assessment ; (4) inform decision-makers and the public about the approaches the U.S. EPA will use ; and (5) encourage research and analysis that will lead to new risk assessment methods and data.

The risk assessment guidelines are intended to provide scientific principles underlying risk assessment approaches. When sufficient information is available, specific guidance on evaluation of data is given. Where specific data are not available, the guidelines indicate default assumptions that must be used, and define gaps in data and scientific knowledge. In addition, the guidelines indicate research needs that, if addresses, could advance the risk assessment process.

Guidelines for developmental toxicity risk assessment

The U.S. EPA’s Guidelines for Developmental Toxicity Risk Assessment [U.S. EPA, 1991] are discussed here as an example of the guidelines development process, as well as to indicate the general content of each of the system-specific guidelines. These

guidelines were originally proposed in 1984 as the Guidelines for the Health Assessment of Suspect Developmental Toxicants [U.S. EPA, 1984], and represented the first risk assessment guideline ever developed for a noncancer, nonmutagenic health effect. In 1986, these guidelines were finalized [U.S. EPA, 1986d], and work began almost immediately on a revision. Revision of the guidelines was appropriate because the field of developmental toxicity was advancing rapidly during this time, as was the field of risk assessment and development of appropriate procedures for non-cancer health effects. In 1989, a proposal was made to amend the Guidelines for the Health Assessment of Suspect Developmental Toxicants [U.S. EPA, 1989], and in 1991, the final Guidelines for Developmental Toxicity Risk Assessment were published [U.S. EPA, 1991]. Further revision in the future may be done by addressing specific issues or sections of the guidelines. In fact, both dose-reponse analysis and risk characterization are currently being addressed in the broader context of how these components of the risk assessment process apply to all the system-specific guidelines. One of the ways in which information has developed to support risk assessment guidance has been through focused workshops that address specific issues and attempt to reach consensus on those issues. *Table 2* lists a number of such workshops that have been conducted and sponsored or co-sponsored by the U.S. EPA related to

Table II : Workshops on issues of importance for developmental toxicity risk assessment

Title	Reference
Assessment of Risks to Human Reproduction and to Development of the Human Conceptus from Exposure to Environmental Substances	U.S. EPA, 1982
Interagency Regulatory Liaison Group Workshop on Reproductive Toxicity Risk Assessment (held in 1982)	Kimmel <i>et al.</i> , 1986
Consensus Workshop on in Vitro Teratogenesis Testing	Kimmel <i>et al.</i> , 1982
Evaluation of Maternal and Developmental Toxicity	Kimmel <i>et al.</i> , 1987
Evaluation of the Chernoff/Kavlock Test for Developmental Toxicity	Hardin, 1987
Using Weight-of-Evidence Classification Schemes in the Assessment of Non-Cancer Health Risks 1988	Perlin & McCormack
Workshop on Quantitative Models for Developmental Toxicity Risk Assessment	Kimmel <i>et al.</i> , 1989
Workshop on the Acceptability and Interpretation of Dermal Developmental Toxicity Studies	Kimmel & Francis, 1990
Workshop on the Qualitative and Quantitative Comparability of Human and Animal	Kimmel <i>et al.</i> , 1990
Developmental Neurotoxicity Benchmark Dose Workshop: Criteria for Use of a Benchmark Dose to Estimate a Reference Dose	Barnes <i>et al.</i> , 1984
Peer Consultation Workshop on Draft Benchmark Dose Guidance Document	U.S. EPA, 1996d

developmental toxicity risk assessment. The conclusions from these workshops have played an important role in the development of guidance for risk assessment. Such workshops continue to be held on issues needing expert advice or input, as evidenced by the 1994 and 1996 workshops on the benchmark dose approach for quantitative risk assessment [BARNES *et al.*, 1995 ; EPA, 1966d].

The developmental toxicity guidelines made a number of new advances. As stated earlier, they were the first guidelines written that were for health effects other than cancer or mutagenicity. Since there were differences in the way in which terminology was used in the field of developmental toxicology, several terms had to be defined. To illustrate, the term “developmental toxicity” was defined as :

Adverse effects on the developing organism that may result from exposure prior to conception (either parent), during prenatal developmental, or postnatally to the time of sexual maturation. Adverse developmental effects may be detected at any point in the life span of the organism. The major manifestations of developmental toxicity include death of the developing organism (prenatally or postnatally), structural abnormalities (including birth defects or teratogenicity), altered growth, and functional deficiencies (e.g., neurological, pulmonary, cardiovascular, renal) [US. EPA, 1991].

Default Assumptions

The guidelines outline the general default assumptions that must be made when specific data are lacking. These assumptions are supported by the scientific information available in the field of developmental toxicity, but case-specific data that indicate exceptions to the defaults should always be considered in the risk assessment process. These general assumptions are similar to those made for other health-related effects. The major assumptions are :

- adverse effects seen in animal studies are assumed to indicate a potential risk for humans ;
- all manifestations of developmental toxicity are of concern ;
- the types of effects seen in animal studies are not assumed to be the same as those in the human ;
- the most appropriate (e.g., based on pharmacokinetics) animal species is used to estimate risk to humans. In the absence of such information, the most sensitive species is used ; and,
- in general, a threshold is assumed for the dose-reponse curve.

Hazard Characterization

Since the original NAS (1983) report, hazard identification has been expanded to include a characterization of the hazard. Thus, hazard characterization includes consideration of all types of available data and the completeness of the variety of endpoints evaluated in the data in the context of dose, route, timing, and duration of exposure. For evaluation of developmental toxicity, the types of data considered may include data from studies with exposure during pregnancy, from two-generation reproduction studies, developmental neurotoxicity or other organ system function studies, or other study types such as postnatal exposures up to the time of sexual maturation. Concordance of animal data with any human data available is also considered.

Once all the data have been evaluated, they are then characterized as consisting of *sufficient* or *insufficient* evidence. Under sufficient evidence, the data may be further categorized into sufficient human evidence or sufficient animal evidence with or without limited human evidence. The guidelines give information on what kind of data constitute sufficient evidence in each case, as well as what types of data would add to the weight of evidence. For example, data in more than one species showing similar types of effects might be considered to strengthen the evidence that a chemical has the potential to produce an effect in humans.

Dose-Response Analysis

The dose-response analysis for most noncancer risk assessments conducted by the U.S. EPA consists of determining of the lowest observed adverse effect level (LOAEL) for the lowest dose level at which an effect is seen, and the no observed adverse effect level (NOAEL), the highest dose at which no adverse effect is seen. More recently, the U.S. EPA has begun to use the benchmark dose (BMD) approach, which involves modeling of the data in the observed range and estimating a dose near the lower end of this range. The LOAEL, NOAEL or BMD is then divided by uncertainty factors (UFs) to account for interspecies variability, within human variability, and other uncertainties in the database. The result is a reference dose (RfD) which is assumed to be a level below which there will be no increase in response above background. The RfD is usually based on chronic (lifetime) exposure. In the case of developmental toxicity, because permanent developmental effects may result from short-term exposures, a separate RfD for developmental toxicity may be determined.

Exposure Assessment

Conducting an exposure assessment is discussed in detail in the U.S. EPA's Guidelines for Exposure Assessment (1992). Therefore, in the endpoint-specific

guidelines, the discussion in this section is usually related to exposure considerations unique to the health effect that is the topic of the guideline. There are several exposure considerations unique to developmental toxicity. For example, exposure is often secondary to maternal exposure ; therefore, placental and lactational transfer need to be considered. Direct exposure may be different to children than to adults ; e.g., children exhibit mouthing behaviors that may result in greater exposure to contaminants in dust or soil. Children's pre- and post-natal metabolic capacities differ from adults, and may result in children being more or less susceptible than adults to a particular agent. A single exposure during development may be sufficient to produce adverse developmental effects, i.e., multiple exposures and long-term or lifetime exposures are not a requirement. Stage sensitivity differs throughout development ; for example, exposures during the embryonic stage usually result in malformations or death, while exposures in the fetal and neonatal stages are more likely to result in functional deficiencies and growth retardation, and exposures during adolescence may interfere with normal sexual maturation or function. Preconceptional exposure, i.e., either maternal or paternal exposure prior to conception, must be considered as possibly resulting in developmental toxicity. Thus, exposure of almost any segment of the human population (except non-reproducing adults) may increase the risk of development toxicity. Latent effects are very possible, e.g., delayed mental and physical development after prenatal exposures, cancer in childhood and adolescence as a result of fetal and/or neonatal exposures, diseases of old age such as cardiovascular disease after prenatal and childhood exposures.

Risk Characterization

The final step in the risk assessment process is risk characterization. This step integrates the information from the hazard characterization, dose-reponse analysis, and the human exposure assessment, and describes risk in terms of the nature and extent of harm. The strengths and weaknesses in the data, and assumptions made are presented, as are the LOAEL, NOAEL and BMD. The basis for the risk estimates are also indicated, i.e., whether the estimate is based on average exposure to the population, the most highly exposed individual, or sensitive subpopulations. The risk characterization may include a determination of the margin of exposure (MOE). The MOE is the NOAEL or BMD divided by the estimated human exposure level and gives a sense of how far above actual human exposure levels toxicity may be seen in animals or other human studies. Another function of the risk characterization section of a risk assessment is to communicate the results to the risk manager, who then weighs this information with other information on availability and cost of technological controls, and other public health, economic, social, and political implications.

Research Needs

Although the risk assessment guidelines do not discuss research needs in detail, they do point out general areas where additional data would be very useful in advancing the risk assessment process. *Table 3* lists a number of general research needs for developmental toxicity risk assessment. Several of these issues have been addressed in workshops discussed earlier, and more specific research needs were developed. In addition, each specific risk assessment that is done raises research needs that would help to improve and focus the risk assessment for a particular agent. It is important to stimulate research in these areas to address specific risk assessment issues and the U.S. EPA does this through its extramural grants program as well as through cooperative agreements between EPA investigators and scientists outside the Agency.

Table III : Research needs for developmental toxicity risk assessment

Mechanisms of developmental toxicity and pathogenesis
Improved mathematical modeling
Comparative pharmacokinetic data
Validity of short-term in vivo and in vitro tests
Improved animal models of exposure during premating, early postmating, and in neonates
Functional alterations and their critical periods of exposure
Maternal/developmental toxicity relationships
Threshold concept
Improved models for different routes of exposure
Epidemiological studies with quantitative measures of exposure

International harmonization of risk assessment

Efforts have been ongoing for the past few years to harmonize risk assessment on an international basis. These efforts are being sponsored by the International Programme on Chemical Safety (IPCS) and the Organization for Economic Cooperation and Development (OECD), and have focused on reproductive toxicity as well as cancer and mutagenicity. Two workshops co-sponsored by IPCS and OECD have been held on reproductive toxicity [IPCS, 1994, 1996]. The goals of these workshops were to : (1) establish a glossary of agreed-upon terminology related to hazard characterization and risk assessment ; (2) identify minimum data requirements for a credible risk assessment ; (3) identify areas of difference in risk assessment procedures and proposed approaches to reconcile differences ; and (4) consider harmonized formats for data submission and assessment reports.

These two workshops were successful in coming to agreement on several issues of importance ; e.g., definitions of reproductive toxicity and developmental toxicity,

assumptions made in risk assessment, minimal and optimal data sets for risk assessment, the limitations of data interpretation, and a general format in the assessment summary for reproductive toxicity. Other discussions included agreement on the general principles surrounding adversity, and the need for harmonization of terminology in reproductive and developmental toxicity. Participants in the workshops also called for the internationalization and expansion of risk assessment for reproductive and developmental toxicity to include more chemicals and chemicals with limited databases. Reports from these two workshops are available [IPCS, 1995, 1996].

Other U.S. EPA risk assessment guidelines

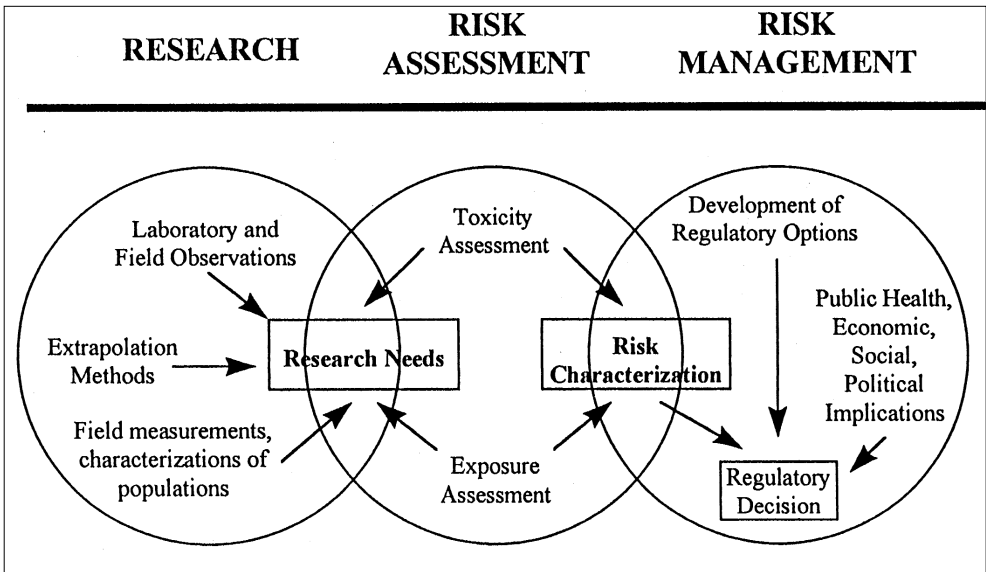
As mentioned above, several risk assessment guidelines, both final and proposed, have been published recently. For example, the Guidelines for Reproductive Toxicity Risk Assessment [U.S. EPA, 1996c] are very comprehensive, in that they include effects on the male and female reproductive systems as well as on developmental toxicity. However, these new Guidelines for Reproductive Toxicity Risk Assessment focus on effects on the male and female reproductive systems and are meant to be used in conjunction with the earlier-published Guidelines for Developmental Toxicity Risk Assessment [U.S. EPA, 1991]. One area of great interest discussed in these guidelines is alterations in endocrine function as related to reproductive toxicity.

Another new guideline recently proposed is the Carcinogen Risk Assessment Guideline [U.S. EPA, 1996a]. This guideline represents some dramatic changes in carcinogen risk assessment. A major change is the consideration of mode of action as a basis for the dose-response assessment conducted. Thus, responses modeled may include not only tumorigenicity data, but other effects involved in the process, e.g., changes in DNA, chromosomes, or other key macromolecules, effects on growth, signal transduction, induction of physiological or hormonal changes, effects on growth, signal transduction, induction of physiological or hormonal changes, effects on cell proliferation, or other effects that play a key role in the process. Thus, it is possible that there may in the future be cases where the same data are used as the basis for cancer and noncancer risk assessment. For this reason, the U.S. EPA is working to harmonize the approaches used in cancer and noncancer risk assessment.

The dose-response assessment for carcinogen risk assessment is proposed as a two-step process : (1) modelling in the observed range is to use data, when available, that are sufficient to support a biologically-based dose-reponse model ; this is the first choice for both the observed tumor data and related response data. When this is not possible, then a case-specific assessment may be possible, using data from studies on the agent being assessed. Since, in most cases, data will not be sufficient to support a biologically-based or case-specific model, curve-fitting of the data in the observed

range will be used. For this modelling, a *point of departure* will be chosen for low dose extrapolation. The intent is to make these comparable for cancer and noncancer risk assessment, with the point of departure being derived similar to the benchmark dose (BMD) approach. Thus, data in the observed range will be modeled and a point of departure determined (e.g., the lower 95% confidence interval on the dose that corresponds with a 10% increased incidence above background, that is, the LED₁₀). If a linear low-dose response relationship is assumed, a straight line is drawn from the LED₁₀ to the intercept and the slope factor is determined. If data are available to support a nonlinear low-dose response relationship, then the LED₁₀ is compared with the human exposure of interest to determine a margin of exposure (MOE). The acceptability of the MOE is a risk management decision, but should take into account several scientific considerations. As a default, a factor of no less than 10-fold each may be employed to account for human variability and interspecies differences in sensitivity when humans may be more sensitive than animal.

From research to risks management : a conceptual plan



BIBLIOGRAPHIE

BARNES D.G., DASTON G.P., EVANS J.S., JARABEK A.M., KAVLOCK R.J., KIMMEL C.A., PARK C. and SPITZER H.L. Benchmark Dose Workshop : Criteria for use of a benchmark dose to estimate a reference dose. *Regulatory Toxicol. Pharmacol.*, 1995, 21 : 296-306.

HARDIN B.D. Evaluation of the Chernoff/Kavlock Test for Developmental Toxicity. *Teratogenesis, Carcinogen. Mutagen.*, 1987, 7 : 1-27.

International Programme on Chemical Safety, IPCS/OECD Workshop on the Harmonization of Risk Assessment for Reproductive and developmental Toxicity. BIBRA International, Carshalton, 1995, UK, 17-21 October 1994, IPCS/95.25.

International Programme on Chemical Safety (1996) Second Workshop on the Harmonization of Risk Assessment for Reproductive and developmental Toxicity. AMRO, Washington, DC, 13-15 December 1995. IPCS/96.xx (Internal Draft).

KIMMEL C.A., KIMMEL G.L. and FRANKOS V. eds. Interagency Regulatory Liaison Group workshop on reproductive toxicity risk assessment. *Environ. Health Perspect.*, 1996, 66 : 193-221.

KIMMEL C.A., WELLINGTON D.G., FARLAND W., ROSS P., MANSON J.M., CHERNOFF N., YOUNG J.F., SELEVAN S.G., KAPLAN N, CHEN C., CHITLIK L.D., SIEGEL-SCOTT C.L., VALAORAS G. and WELLS S. Overview of a workshop on quantitative models for developmental toxicity risk assessment. *Environ. Health Perspect.*, 1989, 79 : 209-215.

KIMMEL C.A. and FRANCIS E.Z. Proceedings of the workshop on the acceptability and interpretation of dermal developmental toxicity studies. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 1990, 14 : 386-398.

KIMMEL C.A., REES D.C. and FRANCIS E.Z. Proceedings of the workshop on the Qualitative and Quantitative Comparability of Human and Animal Developmental Neurotoxicity. *Neurotoxicol Teratol.*, 1990, 12 (3) : 173-292.

KIMMEL G.L., KIMMEL C.A., FRANCIS E.Z. Evaluation of maternal and developmental toxicity. *Teratogenesis Carcinogen. Mutagen.*, 1987, 7 : 203-338.

KIMMEL G.L., SMITH K., KOCHHAR D.M. and PRATT R.M. Proceedings of the consensus workshop on in vitro teratogenesis testing. *Teratogenesis, Carcinogen. Mutagen.*, 1982, 2 : 221-374.

National Research Council, Risk Assessment in the Federal Government: Managing the Process. National Academy Press, 1993, Washington, D.C.

PERLIN S.A. and MCCORMACK C. Using weight-of-evidence classification schemes in the assessment of non-cancer health risks. In: Proceedings of the 5th National Conference on Hazardous Wastes and Hazardous Materials (HWHM 88) ; April 19-21, 1988, Las Vegas, NV.

U.S. Environmental Protection Agency, Assessment of risks to human reproduction and to development of the human conceptus from exposure to environmental substances. EPA-600/9-82-001. Available from: NTIS, Springfield, 1982, VA. DE 82-007897.

U.S. Environmental Protection Agency, Proposed Guidelines for the Health Assessment of Suspect Developmental Toxicants. *Federal Register*, 1984, 49 : 46324-46331.

U.S. Environmental Protection Agency, Guidelines for Carcinogen Risk Assessment. *Federal Register*, 1986a, 51 (185) : 33992-34003.

U.S. Environmental Protection Agency, Guidelines for Mutagenicity Risk Assessment. *Federal Register*, 1996b, 51 (185) : 34006-34012.

U.S. Environmental Protection Agency, Guidelines for Health Assessment of Chemical Mixtures. *Federal Register*, 1996c, 51 (185) : 34014-34025.

U.S. Environmental Protection Agency, Guidelines for Health Assessment of Suspect Developmental Toxicants. *Federal Register*, 1996d, 51 (185) : 34028-34040.

U.S. Environmental Protection Agency, Guidelines for Estimating Exposures. *Federal Register*, 1996e, 51 (185) : 34042-34054.

U.S. Environmental Protection Agency, Reference Dose (RfD) : Description and Use in Health Risk Assessment. Integrated Risk Information System (IRIS) : Appendix A. Integrated Risk Information System Documentation, Vol. 1., 1987, EPA/600/8-66/032a.

U.S. Environmental Protection Agency, Proposed amendments to the Guidelines for the Health Assessment Suspect Developmental Toxicants. *Federal Register*, 1989, 54 : 9386-9403.

U.S. Environmental Protection Agency, Guidelines for Developmental Toxicity Risk Assessment. *Federal Register*, 1991, 56 (234) : 63798-63826.

U.S. Environmental Protection Agency, Guidelines for Exposure Assessment. *Federal Register*, 1992, 57 (104) : 22888-22938.

U.S. Environmental Protection Agency, Proposed Guidelines for Neurotoxicity Risk Assessment. *Federal Register*, 1995, 60 (192) : 52032-52056.

U.S. Environmental Protection Agency, The Use of the Benchmark Dose Approach in Health Risk Assessment. ORD/EPA, document #EPA/630/R-94/007, 1995.

U.S. Environmental Protection Agency, Proposed Guidelines for Carcinogen Risk Assessment. *Federal Register*, 1996a, 61 (79) : 17960-18011.

U.S. Environmental Protection Agency, Proposed Guidelines for Ecological Risk Assessment. *Federal Register*, 1996b, 61 (175) : 47552-47631.

U.S. Environmental Protection Agency, Reproductive Toxicity Risk Assessment. Guidelines ; Notice. *Federal Register*, 1996c, 61 (212) : 56273-56322.

U.S. Environmental Protection Agency, Report on the Benchmark Dose Peer Consultation Workshop. ORD/EPA, document #EPA/630/R-96/011, 1996d.

Une évaluation du risque sanitaire lié à l'incinération des déchets ménagers

Céline BOUDET, Denis ZMIROU, Mauricette LAFFOND

Les unités d'incinération des ordures ménagères (UIOM) représentent actuellement en France plus du tiers du parc existant d'installations de traitement et de mise en décharge. On comptera en l'an 2000 de l'ordre de 300 UIOM, dont près de la moitié viendront se substituer d'ici là aux petites installations actuelles, souvent obsolètes.

Une évaluation du risque associé à l'incinération des déchets ménagers de l'UIOM de l'agglomération grenobloise – récemment rénovée (180 000 tonnes/an) – a été réalisée, en prenant comme polluants traceurs deux composés organiques volatils (le benzène et le trichloroéthane) et deux métaux (l'arsenic et le cadmium). Ces traceurs ont été choisis car ils sont prédominants à l'émission des cheminées et parce que leur nocivité intrinsèque est bien établie. Le benzène est un cancérigène (classe 1 du CIRC), ainsi que l'arsenic et le cadmium (classes 1 et 2 A) ; le trichloroéthane est toxique, notamment pour le système nerveux central, tandis que le cadmium est également néphrotoxique (c'est à ce titre qu'il est considéré ici). Des risques unitaires (pour les cancérigènes) ou des NOAEL (doses sans effets délétères observés) sont fournis par la littérature.

L'exposition de la population (400 000 habitants) a été estimée, d'une part en utilisant un modèle de diffusion des polluants émis par les cheminées de l'usine (modèle de type gaussien, logiciel POLAIR), qui permet d'évaluer les immissions attribuables sur l'ensemble de l'agglomération (5 × 5 km, par mailles de 500 × 500 mètres), et d'autre part en conduisant des enquêtes par sondage sur le budget espace-temps des habitants. Une analyse probabiliste de type Monte-Carlo (logiciel @Risk) permet d'intégrer dans les calculs de caractérisation du risque les principaux facteurs d'incertitude qui sont identifiés.

Les immissions de benzène attribuables à l'UIOM varient de 0 à 4.10^{-5} $\mu\text{g}/\text{m}^3$, celles de trichloroéthane de 0 à 1.10^{-4} $\mu\text{g}/\text{m}^3$, et respectivement de 0 à 10^{-5} $\mu\text{g}/\text{m}^3$ et de 0 à 2.10^{-4} $\mu\text{g}/\text{m}^3$ pour le cadmium et le nickel (valeurs minimum et maximum).

Les distributions du temps de la population sont connues par tranche d'âge et par occupation (domicile, travail, activité, sport), de même que la répartition spatiale pour ces mêmes occupations. Les simulations probabilistes donnent les résultats suivants : l'exposition moyenne individuelle vie entière attribuable au benzène de l'UIOM est de $1,05.10^{-5}$ $\mu\text{g}/\text{m}^3$, celle attribuable au trichloroéthane est de $2,8.10^{-5}$ $\mu\text{g}/\text{m}^3$, $1,04.10^{-3}$ $\mu\text{g}/\text{m}^3$ pour le cadmium et $2,18.10^{-2}$ $\mu\text{g}/\text{m}^3$ pour le nickel. Sur la base de ces estimations d'immissions attribuables à l'usine, le risque de cancer le plus élevé est associé à l'inhalation de nickel : pour une hypothèse (peu réaliste) de 70 ans d'exposition à ces concentrations, l'excès de risque de cancer est en moyenne égal à 10^{-5} ; il est négligeable (10^{-7}) pour le benzène. L'exposition au cadmium du fait de l'usine atteint au maximum 1 % de la valeur de référence recommandée par l'OMS pour l'air ambiant, tandis que l'exposition moyenne au trichloroéthane est de 10^3 fois moins élevée que le NOAEL défini par l'US EPA. La contribution très faible de l'UIOM de Grenoble à la pollution atmosphérique et au risque sanitaire rejoint ce qui est trouvé dans la littérature pour des installations modernes.

Cette évaluation probabiliste de l'exposition mériterait cependant d'être étendue, notamment en considérant les dioxines et le mercure, ainsi que la voie d'exposition par ingestion et le cas d'une pollution accidentelle.

Source : Evaluation des nuisances et impacts liés à l'incinération d'ordures ménagères et assimilées. GRIDEC (Groupe de Recherche Interdisciplinaire sur les Déchets), Université Joseph-Fourier (Grenoble I). Rapport à l'ADEME, oct. 1996.

Débat

Jacques DESARNAULT, *Elf Aquitaine*

Certains experts disent que les règles de l'EPA en matière d'évaluation des risques cancérogènes conduisent à surestimer le risque de plusieurs ordres de grandeur en raison de l'utilisation de modèles linéaires. Quel est votre avis ?

Marcel GOLDBERG

C'est peut-être pour préciser sous une autre forme la même question. Diriez-vous d'une façon générale que l'utilisation du modèle linéaire est l'extrapolation incertaine la plus probable ou l'extrapolation incertaine la plus prudente. Quelle est votre préférence ?

Dalton PAXMAN

Parce que nous ne savons pas ce qui passe réellement aux niveaux faibles d'exposition, l'EPA doit utiliser plusieurs modèles. Elle a utilisé le modèle linéaire en l'absence de données alternatives convaincantes. C'est une décision politique, non scientifique, ceci afin d'être sûr que la santé publique soit protégée au maximum. Je pense que nous avons besoin de plus d'informations pour être plus proches de la réalité.

Sur un plan philosophique je pense que c'est un bon point de départ mais il est préférable d'avoir plus de données. Les gestionnaires de risque attendent d'avoir toute l'information. Ils ont à prendre en considération les aspects sociaux et économiques, évaluer les bénéfices pour le public d'une industrie qui pourrait générer des risques... c'est une question très complexe.

Frédéric BOIS

Juste pour revenir à une réponse en termes d'évaluation des risques à la question de Marcel Goldberg, puisque Dalton a donné une réponse plus en termes de gestion de risque. Je pense qu'*a priori*, en l'absence de données scientifiques, l'extrapolation linéaire est le choix probabilistiquement le plus probable... Si on fait l'hypothèse de l'existence de seuils *a priori*, l'extrapolation linéaire devient un modèle conservateur de l'évaluation et un modèle protecteur en moyenne de la santé publique.

Denis HÉMON

Beaucoup d'administrations et d'organisations mènent des évaluations de risque, mais pas toujours en utilisant les même jeux de données ou les même hypothèses par défaut. Cela peut avoir pour conséquence des résultats apparemment contradictoires. Nous avons plusieurs exemples de divergences entre l'ATSDR, l'EPA ou l'OSHA.

Tout cela est un peu source de confusion pour le public. Comment gérez-vous ce problème ?

Dalton PAXMAN

Cette question aborde le problème de la communication sur le risque. Il est exact que parfois les agences fédérales peuvent émettre des points de vue contradictoires. C'est d'ailleurs ma tâche que d'essayer de faire en sorte que les agences parlent d'une seule voix.

LES RISQUES RADIOLOGIQUES

Philippe HUBERT (1)

Résumé

Les dangers des rayonnements ionisants vont de l'atteinte immédiate des tissus ou cellules à la possibilité d'induction de cancers des décennies après l'exposition, voire d'effets sur la descendance. Les sources des expositions sont aussi très variées, des situations post-accidentelles à la vie dans une maison traditionnelle où s'accumule le radon, des industries lourdes comme l'industrie nucléaire aux professions libérales comme les radiologues ou les dentistes.

Progressivement, en un siècle, un système de protection radiologique s'est mis en place, avec pour objectif de fournir un cadre commun à la maîtrise de tous ces risques, dans toutes ces situations. On dispose aujourd'hui d'un système complet où des Valeurs Limites d'Exposition coexistent avec une approche d'acceptabilité et des impératifs en matière de règles de gestion des risques.

Les Valeurs Limites d'Exposition, pour les travailleurs et pour le public, sont bien sûr un élément-clé. Elles ont un double objectif, garantir un risque nul par rapport aux dangers « déterministes » (décès, brûlures, cataractes...), garantir que le risque n'est « pas inacceptable » au regard des autres dangers (cancers, effets héréditaires). Elles ne sont pas cependant l'outil principal de la protection. En effet, une exposition n'est réputée acceptable que si elle est à un niveau « aussi bas que raisonnablement possible compte tenu des considérations économiques et sociales ». Autrement dit, la protection radiologique doit avoir été « optimisée ».

Ce dernier point est l'une des originalités du système de protection radiologique. Mais l'appel à l'optimisation n'est toutefois pas unique dans la gestion de nuisances, et la réelle originalité vient de ce que les outils nécessaires à un tel exercice ont été développés et mis à la disposition des praticiens : notion de « dose efficace », relation dose-effet par exemple. De plus, des recommandations ou des prescriptions opérationnelles ont été édictées pour que cette démarche ne soit pas seulement une obligation de principe mais une réelle pratique de terrain. Ainsi, alors qu'il est envisagé de baisser les valeurs limites annuelles d'exposition des travailleurs de 50 mSv à 20 mSv (Milli Sievert) (valeur moyennée sur 5 ans), environ un millier de travailleurs sur près de 250 000 sont concernés.

(1) Laboratoire d'Epidémiologie et d'Analyse du Détriment Sanitaire, SEGR/DPHD/IPSN, B.P. 6, 92265 Fontenay-aux-Roses.

Le système décrit ci-dessus peut s'appliquer à l'ensemble des risques « réputés sans seuil » (par ex. cancérogènes). Les principes de gestion du risque radiologique y sont bien adaptés, mais l'expérience a montré que la pertinence des principes ne suffit pas. La rigueur des pratiques des différents acteurs est essentielle. L'attention croissante portée au fonctionnement concret du système de maîtrise du risque par les instances de radioprotection témoigne de ce que ces aspects opérationnels doivent de plus en plus être pris en compte dans les propositions en matière de maîtrise du risque.

Introduction

Depuis l'identification, quasi immédiate, des premiers effets néfastes (dès 1896 pour les brûlures de la peau), un système de protection contre les risques des rayonnements ionisants s'est progressivement mis en place. Ce système a évolué au fur et à mesure des progrès des connaissances sur les risques, et pour s'adapter à des activités nouvelles conduisant à des expositions aux rayonnements [LINDELL, 1996].

Cette évolution s'est faite dans un cadre international très structuré tant pour la coordination et la synthèse des travaux de recherche que pour l'élaboration de recommandations : activités de l'UNSCEAR (Comité des Nations Unies sur les Effets des Radiations Atomiques [UNSCEAR, 1994], de la CIPR (Commission Internationale de Protection Radiologique, [par exemple CIPR, 1991], de l'AIEA (Agence Internationale de l'Energie Atomique), de l'AEN (Agence de l'Energie Atomique de l'OCDE), dispositions du traité EURATOM au sein de l'Union européenne, du BIT (Bureau International du Travail) etc. L'ampleur et le caractère systématique des travaux permettent d'affirmer que ces institutions jouent lors de la synthèse des connaissances un rôle beaucoup plus important que pour d'autres substances dangereuses, et qu'elles ne permettent pas seulement de coordonner des politiques nationales, mais bien de les construire.

A cause de la variété des dangers et des situations à gérer, ce système est aujourd'hui assez complet, voire complexe. Après un rappel des dangers à maîtriser et des domaines à gérer, les éléments de ce système, autrement dit les « règles de radioprotection », sont décrits ci-après. Les avantages et inconvénients de cette approche de la gestion des risques seront ensuite commentés et mis en perspective avec les principes de gestion discutés actuellement.

Domaines à gérer et dangers à maîtriser

Les types de situation à gérer, les dangers à prendre en compte, et, fait moins connu, les catégories de rayonnement sont les trois principaux déterminants du système de gestion du risque radiologique, appelé « radioprotection » par les praticiens du domaine.

La radioprotection porte sur des expositions d'origine variée. Elles peuvent provenir d'activités utilisant l'énergie nucléaire (filère électronucléaire, navires à propulsion nucléaire, arme nucléaire) ou les propriétés des rayonnements ionisants (radiodiagnostic, radiothérapie, contrôle des matériaux, stérilisation, traitement de surface, inspection de bagages et colis, détection d'incendie). Les expositions provenant de « sources naturelles » de rayonnements sont aussi nombreuses (irradiation cosmique, rayonnement gamma émis par le sol, radionucléides naturels dans les aliments, les sols et les matières premières, radon dans les habitations). Les activités qui augmentent les expositions « naturelles » (mines, transport aérien, certaines céramiques et terres rares, thermalisme et embouteillage d'eaux, alliages au thorium...) sont des pratiques qui conduisent à des expositions qu'il faut maîtriser.

Riverains d'installations et travailleurs ne sont pas les seules populations concernées. Quand il est possible de réduire des expositions, même si l'homme n'en est pas à l'origine, le risque doit être géré. C'est le cas pour le radon dans les habitations. Enfin, la maîtrise des doses aux patients en cas d'examen radiologique ou de traitement par les rayonnements fait partie de ce que l'on appelle la « radioprotection ». Aussi en plus des quelques centaines de milliers de travailleurs (en France environ 220 à 250 000 personnes sont suivies [CHAMPION, 1997 ; OPRI], la radioprotection concerne pratiquement, à un moment ou un autre, tout citoyen, soit en tant que riverain d'installation, soit en tant que patient, soit en tant qu'habitant d'une maison contenant du radon.

Les dangers à maîtriser se rangent en deux familles. La première regroupe des effets dits « déterministes ». Leur apparition suit assez rapidement l'exposition, leur gravité dépend de la dose, ils commencent généralement à se manifester à des doses assez fortes. Les exemples les plus connus sont les brûlures et destructions de tissus ou cellules, l'arrêt ou la baisse de la spermatogénèse, ou de la formation des leucocytes, l'induction de cataractes, plusieurs formes de tératogénèse. Ils peuvent être létaux, laisser des séquelles, ou être réversibles. Plus la dose est faible, moins ils sont sévères et leur principale caractéristique est que l'on peut leur associer un seuil. Ils sont identifiés depuis longtemps (cent ans pour les brûlures). Des recherches sont en cours pour affiner la compréhension des mécanismes et améliorer les thérapies (certains de ces effets font partie des effets secondaires à maîtriser lors des radiothérapies). Néanmoins, il y a consensus pour estimer que le respect des Valeurs Limites d'Exposition permet de garantir un risque nul [CIPR, 1991].

La seconde famille est celle des effets dits « stochastiques ». Après une exposition, ils ne se produisent pas nécessairement, mais leur probabilité de survenue croît avec la dose. Leur sévérité, au contraire, ne dépend pas de la dose. Un autre aspect déterminant est qu'il s'agit de pathologies multifactorielles et que ces effets ne sont donc pas spécifiques des rayonnements.

L'induction de cancer est le premier de ces effets. L'existence d'une association entre rayonnements et cancers est elle aussi reconnue depuis longtemps. Leucémies et cancers des os ont été identifiés dans les années vingt. Les nombreux cas cliniques chez les radiologues de la Première Guerre mondiale et chez les peintres au radium ont convaincu les radioprotectionnistes de l'époque de l'existence d'un danger. Depuis les années soixante, les avancées de l'épidémiologie ont progressivement montré des liens entre les rayonnements et des cancers de plus en plus nombreux (peau, thyroïde, sein, poumon, foie, estomac). Il y a débat sur ce sujet, non pas sur la réalité d'une association, mais sur les modalités de la relation entre la dose (et les conditions d'exposition) et la probabilité d'apparition de l'effet.

Le débat n'est pas très différent de celui des autres cancérogènes observés chez l'homme. L'enjeu est celui de la « relation dose-effet », outil de base pour la gestion du risque. Celle-ci est postulée comme linéaire sans seuil et la question est d'en estimer les paramètres et d'en critiquer les fondements : les coefficients de risque sont-ils les mêmes aux faibles doses et aux faibles débits ? diminuent-ils ? deviennent-ils nuls ? augmentent-ils ? peut-on les « transporter » d'une population à l'autre ? L'étude des survivants d'Hiroshima et Nagasaki joue un rôle majeur (mais non exclusif) dans la construction des relations dose-effet. La CIPR qui la privilégie particulièrement ne l'a pas utilisée pour les cancers de la peau, de la thyroïde, du foie et de la surface osseuse [CIPR, 1991]. Le comité BEIR de l'Académie des Sciences des Etats-Unis a abondamment utilisé d'autres sources en parallèle à celle d'Hiroshima et Nagasaki, en particulier pour le cancer du sein et de la thyroïde [BEIR 1990]. L'UNSCEAR effectue aussi la comparaison systématique des coefficients que l'on peut tirer des différentes études [UNSCEAR, 1988 ; UNSCEAR, 1994]. En ce qui concerne la relation entre le cancer du poumon et le radon, elle est basée sur des études chez les mineurs (uranium, fer, étain). Il faut noter que si l'épidémiologie joue un rôle majeur, des considérations de radiobiologie, des expérimentations *in vitro* et animales ont une importance non négligeable sur la façon d'extrapoler des coefficients de risque à partir des observations épidémiologiques.

En dépit de ces débats, si l'on revient aux questions de gestion des risques, il est acquis que les Valeurs Limites d'Exposition ne sauraient, pour les cancers, délimiter la frontière entre une zone « à risque nul » et une zone à risque. En conséquence, leur choix fait appel à des notions d'acceptabilité.

Autre type d'effet « stochastique », les « effets héréditaires » ont été mis en évidence peu avant la Deuxième Guerre mondiale. Ce sont des mutations radio-induites des cellules germinales susceptibles d'induire des malformations dans la descendance des individus exposés. Ils sont encore appelés « effets génétiques » dans le langage de la radioprotection, parce qu'ils ont d'abord été analysés par référence aux lois de Mendel et en termes de génétique des populations. Le terme prête à confusion

aujourd'hui dans la mesure où l'étude des atteintes du matériel génétique des cellules est au centre des analyses sur la cancérogénèse. Des expérimentations animales avaient mis en valeur le phénomène des effets héréditaires (modèle animal de la drosophile). Aujourd'hui, malgré le suivi des descendants des survivants d'Hiroshima et Nagasaki, aucune observation épidémiologique n'a mis en évidence la survenue de tels effets. Comme pour les cancers, il est fait appel à une relation dose-effet et les Valeurs Limites d'Exposition sont basées sur l'acceptabilité. Point plus original, ce danger, à cause de la prise en compte de mutations récessives, a conduit à considérer des expositions collectives et à placer très tôt le risque au niveau sociétal.

Enfin, il convient aussi de faire des distinctions au sein des rayonnements ionisants. Particules alpha (noyaux d'Hélium), rayons X, rayons gamma, neutrons, rayons bêta (électrons), pour ne citer que les principaux rayonnements, se caractérisent tous par des dépôts d'énergie suffisants pour ioniser la matière, mais ils ont de fortes différences quant à leurs modalités précises d'interaction avec la matière et en particulier avec la matière vivante. La mise au point « d'équivalences » entre les modes d'exposition est nécessaire pour une gestion unifiée du risque radiologique.

Les recommandations en cours d'adoption en France

La réglementation française doit incorporer, d'ici la fin de l'an 2000, les principaux aspects des recommandations internationales de la Commission Internationale de Protection Radiologique de 1990 (Publication 60 [CIPR, 1991]), qui remplacent celles de 1976 (Publication 26 [CIPR, 1977]). Le processus est indirect, car il y a eu rédaction d'une Directive Européenne qui s'inspire (sans obligation) de ces recommandations, puis transcription (obligatoire) en droit national de cette Directive. La Directive Européenne adoptée en 1996 [C.E., 1996] est en cours de transcription dans les pays de l'Union Européenne. Son champ d'application recouvre à peu près celui de la CIPR, à l'exception de l'exposition du public au radon (objet d'une recommandation spécifique [CCE, 1990]) et de celle des patients aux expositions médicales (objet d'une autre directive [UE, 1997]). La description qui suit est basée sur la recommandation de la CIPR, sauf précision contraire.

Les bases de l'évaluation du risque

La recommandation [CIPR, 1991] s'appuie sur les données disponibles en 1990 sur les effets « déterministes », la cancérogénèse et les effets héréditaires. Ces données ont été rassemblées par la CIPR elle-même, qui s'est appuyée aussi, surtout pour ce qui concerne la cancérogénèse, sur l'UNSCEAR [UNSCEAR, 1988]. Par rapport aux recommandations antérieures, le type de dangers pris en compte n'a pas évolué. En revanche, le coefficient de risque pour la probabilité de cancer par unité de dose a aug-

menté fortement, essentiellement à cause de l'évolution du suivi des populations d'Hiroshima et Nagasaki, à partir de quoi la CIPR estimait les coefficients de risque de la plus grande part des cancers. Le nombre de cancers dus aux rayonnements a augmenté parallèlement à l'augmentation des cancers attendus dans cette population vieillissante. On note aujourd'hui, près de 10 ans après, que la tendance s'est maintenue à Hiroshima et Nagasaki, sans justifier de nouvelle révision des normes, puisque cette tendance est maintenant intégrée dans les projections de risque [UNSCEAR, 1994].

Pour construire la relation dose-effet, des coefficients sont ajustés sur les observations épidémiologiques (bombes atomiques, irradiés thérapeutiques, mineurs etc.), puis sont extrapolés et enfin appliqués à d'autres populations ou dans d'autres conditions d'exposition aux rayonnements ionisants. Le coefficient de risque de la relation dose-effet est ensuite estimé sur la « vie entière » pour un calcul de type démographique. Certaines hypothèses sont relatives à la démographie, puisque le risque croît avec l'espérance de vie, d'autres à la façon d'extrapoler d'une population à l'autre, des jeunes à l'ensemble de la population, ou encore, d'irradiations localisées aux irradiations globales, etc. Des données animales ou *in vitro* sont utilisées (par exemple pour l'équivalence neutrons-rayons X et gamma, ou pour discuter l'effet du débit de dose).

Les règles d'extrapolation explicites sont la linéarité, celles sur la nature du rayonnement (facteurs de pondération, voir ci-après) et celle du *facteur d'efficacité de la dose et du débit de dose* (« *dose and dose rate effectiveness factor* » : *DDREF*). Les données épidémiologiques utilisées pour quantifier le risque proviennent de l'observation de populations exposées à des doses relativement élevées, et surtout délivrées en un temps assez court. La CIPR postule que, pour les rayonnements à faible transfert linéique d'énergie (rayons X et gamma), l'effet par unité de dose est moins important à faible dose et faible débit de dose. La CIPR utilise un facteur 2 depuis 1977. Il est à noter que des valeurs plus fortes avaient été suggérées (3 à 10). Le *DDREF* doit être appliqué à des doses inférieures à 0,2 Gy ou à des débits de dose inférieurs à 0,1 Gy h⁻¹.

Les coefficients de risque de décès par cancer après irradiation du corps entier portent sur un indicateur : la probabilité de décéder à cause d'un cancer radio-induit. On notera que ces coefficients, supposés s'appliquer à tout type de rayonnement, correspondent à des niveaux de risque assez élevés. Si l'on considère les doses annuelles moyennes reçues en France (essentiellement 2,4 mSv dus aux sources naturelles et 1,6 mSv dus aux sources médicales), la relation dose-effet de la CIPR signifie que, chaque année, 12 000 décès par cancer sont à attribuer à ce facteur de risque. Quelle que soit l'opinion que l'on a sur cette relation (excès de précaution, excès d'optimisme), cet ordre de grandeur permet de situer les enjeux. Les coefficients mesurent des excès de cas, intégrés sur la durée de vie, et non des fractions étiologiques :

- **5.10⁻² Sv⁻¹ pour une population de tous âges, au moment de l'exposition ;**
- **4.10⁻² Sv⁻¹ pour une population de 18 à 65 ans.**

Une relation dose-effet est construite pour les effets héréditaires, et les facteurs de risque pour toutes les générations à venir sont :

- **$1.10^{-2} Sv^{-1}$ pour une population de tous âges,**
- **$0,6.10^{-2} Sv^{-1}$ pour une population de 18 à 65 ans.**

Une grandeur a été construite pour prendre également en compte le risque de cancer non mortel en pondérant la probabilité de survenue de ce type de cancer (en particulier pour la peau et la thyroïde) par un indice de perte de qualité de vie. Les pondérations ont été calculées en posant comme hypothèse que plus le taux de décès est élevé pour un type de cancer, pire est la qualité de vie de ceux qui survivent. Ce facteur pondéré est ajouté aux facteurs de risque de décès et risque d'effets héréditaires. Le « détriment sur la vie entière » est ainsi de :

- **$7,2.10^{-2} Sv^{-1}$ pour une population de tous âges,**
- **$5,5 10^{-2} Sv^{-1}$ pour une population de 18 à 65 ans.**

Les relations dose-effet ci-dessus sont celles de la CIPR [CIPR, 1991] et elles fondent les règles de gestion que la Commission a proposées. Bien qu'elle relève d'une étape d'évaluation, la construction de la relation dose-effet ne peut être considérée comme indépendante des impératifs de gestion. Dans son principe même, la relation est conçue pour être un outil de gestion, applicable à toutes les situations, d'où la nécessité d'un grand nombre d'extrapolations qui ont été évoquées ci-avant.

Le besoin d'un outil pratique implique aussi des simplifications : par exemple, les âges précis et le sexe ne conduisent pas à des coefficients spécifiques, bien que l'on connaisse des différences sensibles. A leur tour ces simplifications limitent les choix de gestion qui peuvent suivre : il n'est pas envisagé de politique de radioprotection basée sur le genre.

La façon d'exprimer l'« effet » est un choix de gestion qui peut influencer indirectement la discussion sur l'acceptabilité. Par exemple, la perte d'espérance de vie est un indicateur aussi pertinent que la probabilité de décès. Quand on compare les risques d'expositions professionnelles aux rayonnements et aux accidents du travail, le risque radiologique est relativement plus faible en termes d'espérance de vie puisque les délais moyens d'apparition des cancers vont de dix à trente ans. On peut même remarquer que, l'évolution des résultats à Hiroshima et Nagasaki ayant été beaucoup plus faible en termes d'espérance de vie par unité d'exposition qu'en termes de probabilité de cancer [UNSCEAR, 1994], la baisse des Valeurs Limites d'Exposition n'aurait pas eu lieu si cet indicateur d'effet avait été à la base des évaluations. Enfin, l'indicateur aurait aussi pu être la « fraction étiologique du risque » (proportion, parmi les cancers observés dans une population, de ceux qui sont attribuables aux rayonnements) comme c'est souvent le cas pour des évaluations *a posteriori* pour

d'autres cancérigènes (cf. récentes discussions sur l'amiante). Ce dernier indicateur est toutefois plus approprié dans une logique d'évaluation *a posteriori* que dans des logiques d'évaluation prévisionnelle.

Pour l'évaluation d'un cas bien précis (par exemple lorsque les conditions d'irradiation, l'âge, le sexe sont bien spécifiques) et pour l'analyse décisionnelle dans un contexte bien particulier (cf. décisions sur l'opportunité des mammographies selon les facteurs de risque), il n'est pas souhaitable d'utiliser les coefficients cités ici, et il est recommandé d'effectuer une analyse qui prenne en compte les résultats les plus appropriés à ce cas. Les travaux de synthèse (cf. UNSCEAR) permettent de la faire assez facilement.

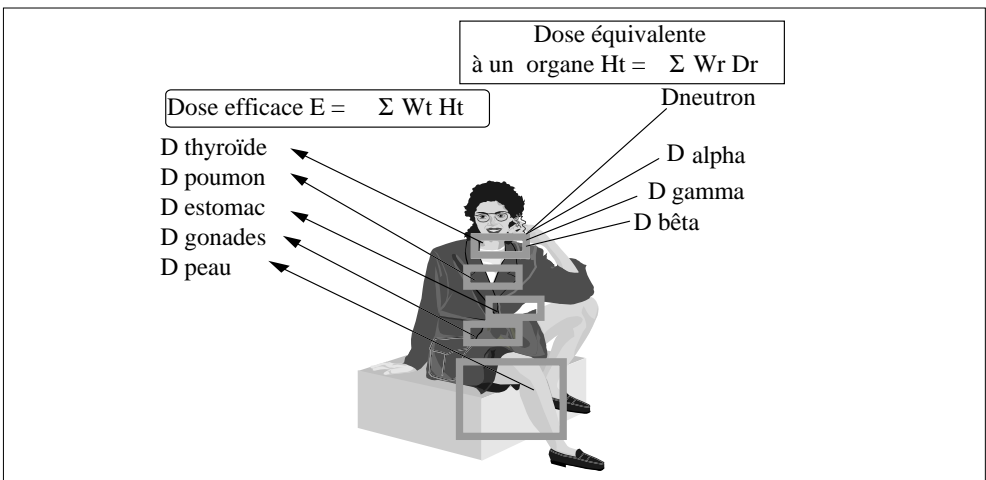
En effet, la CIPR a construit cette relation dose-effet dans le but de faciliter des choix simples (options de protection dans une installation nucléaire par exemple) et définir des politiques de radioprotection assez générales, comme les concepts de base qui sont présentés maintenant.

Les doses : mesures d'exposition et indicateurs

La mesure des expositions ne fait pas appel à une simple grandeur physique. Pour les besoins de la radioprotection il a été jugé nécessaire d'adopter une unité commune pour exprimer les expositions à des rayonnements de nature diverse, reçues par des organes différents. A partir d'une grandeur physique (la dose absorbée), des jeux de pondération sont utilisés pour construire en deux étapes un indicateur d'exposition qui soit représentatif du risque (*figure 1*).

La **dose absorbée** (Gray, noté Gy) est la grandeur physique de base. C'est une énergie par unité de masse : un joule par kilogramme.

Figure 1 : Construction de la dose efficace



La **dose équivalente à l'organe** (Sievert, noté Sv) se déduit des doses absorbées des divers types de rayonnements à partir de facteurs de pondération. Ces facteurs de pondération quantifient la plus ou moins grande « efficacité » relative des types de rayonnement à induire des effets biologiques. Ils proviennent de données relatives à des phénomènes très variés (effets cellulaires, spermatogenèse, durée de vie...), mais toujours issues d'expérimentations animales, ou *in vitro*. Il n'y a pas là de bases épidémiologiques. Bien entendu, les écarts entre les « efficacités » sont différents suivant les systèmes étudiés, et c'est à partir d'une moyenne que l'on estime le facteur de pondération. On estime ainsi qu'une dose due à des neutrons est 20 fois plus efficace que la même dose due à des rayons X. Ce facteur n'était que de 10 dans la recommandation de 1976.

La **dose efficace** (appelée, malheureusement, elle-aussi Sievert et notée Sv) est la somme des doses équivalentes à chaque organe, pondérées elles-aussi, cette fois par des facteurs de pondération reflétant la réponse propre à chaque organe en termes d'induction de cancer. Ce sont les coefficients des relations dose-effet, issus de résultats épidémiologiques, qui fondent ces facteurs de pondération. Plus un organe répond facilement à l'induction de cancer, plus son coefficient est fort. Toutefois, ces pondérations font intervenir la mortalité plus que la morbidité, de sorte que la peau, par exemple, a un coefficient assez faible.

La **dose efficace collective** est calculée en intégrant la dose efficace pour tous les individus exposés et sur toute la période d'exposition. Elle repose, comme d'ailleurs la dose équivalente, sur l'hypothèse de linéarité de la relation dose effet. C'est un indicateur de risque collectif. Le nombre d'effets attendus dans une population se déduit ainsi directement de la dose collective par la relation dose-effet.

Ces concepts de dose, sauf le premier, ne s'appliquent pas quand on entre dans le domaine des effets déterministes et des fortes doses. Seule la « dose absorbée » est alors pertinente. Ils visent à permettre l'évaluation et la gestion aux doses plus faibles (conventionnellement, pour la CIPR, moins de 0,2 Gy ou moins de 0,1 Gy. h⁻¹) et vis-à-vis des effets stochastiques.

Une caractéristique importante du système de radioprotection apparaît ici, à savoir que la mesure de l'exposition fait appel à un indicateur, la dose efficace, construit pour rechercher une « équivalence en risque ». Cette logique est poussée à l'extrême en ce qui concerne le radon, pour lequel l'incorporation est convertie directement en « dose efficace » sur la base des coefficients de risque des études épidémiologiques, sans passer par la dose absorbée ni la dose équivalente à l'organe [CIPR, 1994].

Il faut nuancer cette analyse, parce que les facteurs de pondération n'ont pas une influence quantitative si grande, alors que les doses reçues s'étalent sur plusieurs

ordres de grandeurs (par exemple si l'on regarde l'impact d'un site nucléaire par opposition à un examen au scanner), et parce que les bonnes pratiques conduisent à examiner les doses organe par organe quand les doses sont plus élevées (par exemple quand on approche l'ordre de grandeur des limites actuelles d'exposition des travailleurs) voire rayonnement par rayonnement (par exemple quand des effets déterministes sont suspectés). Il reste que l'outil de base de l'évaluation des pratiques de terrain, la dose, dépend ainsi des hypothèses sur l'évaluation du risque.

Champ d'application

Les rayonnements étant partout présents, il était indispensable d'établir des distinctions pour ne pas gérer de la même façon l'irradiation en radiodiagnostic, une centrale nucléaire ou le radon dans les habitations. La CIPR, suivie en cela par l'Union européenne, a construit un système qui repose sur une double distinction, entre les activités et entre les populations exposées.

Pour les activités humaines, on distingue :

- les activités qui **augmentent** l'exposition totale individuelle par l'utilisation de sources existantes, par l'introduction de nouvelles sources (par définition maîtrisables), de nouvelles voies d'atteintes ou de nouveaux individus exposés ; ces activités sont appelées « pratiques ». L'industrie nucléaire, la radiographie médicale, la radiothérapie, la stérilisation par rayonnement, le contrôle de soudure par gammagraphie sont autant d'exemples typiques. Faciles à repérer quand les activités professionnelles sont centrées sur l'utilisation des propriétés radioactives des matériaux ou des procédés, ces activités le sont moins quand des radionucléides naturels entrent en jeu « par hasard » : industries de la céramique ou de composants électroniques utilisant des monazites (ces sables contiennent thorium et radium), fabrication de manchons de lampe à gaz (présence de thorium), fabrications d'engrais (rejets avec radium), et, plus simplement, mines de fer ou autres dans lesquelles les travailleurs sont exposés au radon.
- les activités qui **diminuent** l'exposition totale en agissant sur la source, en modifiant les voies d'atteinte ou en diminuant l'exposition des individus ; ces activités sont appelées « interventions ». Le terme ne s'applique pas qu'à la gestion des accidents, mais aussi à la réduction des expositions à l'irradiation naturelle (*cf.* le cas du radon dans les habitations), et encore à la « gestion des situations héritées du passé » (par exemple sites pollués par d'anciennes utilisations du radium). Cet ensemble correspond à la notion de réhabilitation ou d'amélioration de l'état de nature. On désigne les situations correspondantes comme des « situations d'intervention ».

Logique de gestion et éthique d'action sont bien entendu très différentes selon les cas, mais la nature des expositions et l'ordre de grandeur des doses peuvent être similaires. Une vaste catégorie d'activités professionnelles est difficile à classer entre pratiques et interventions. Dans le cadre de la transposition de la directive européenne, l'Union européenne demande que les Etats membres établissent des listes des activités conduisant à une « irradiation naturelle renforcée » et décident si il faut les gérer comme des pratiques ou des interventions. La navigation aérienne (les rayons cosmiques conduisent à des doses supérieures aux doses au sol), l'exploitation de mines (radon), les travaux dans des caves exposées au radon (carrières, mais aussi champignonsnières, etc.) sont autant de situations de ce type.

Trois catégories de populations sont distinguées : les travailleurs, le public et les patients. La distinction entre travailleurs et public n'est pas si immédiate. Ce n'est pas l'ensemble du personnel d'une installation dans laquelle il y a une source de rayonnements qui est considéré comme « travailleur exposé ». Le personnel d'un hôpital, ou d'une installation nucléaire, qui est soumis, ou susceptible de l'être, à des expositions inférieures à la limite d'exposition du public peut être considéré comme faisant partie du public. Dans la pratique, la distinction n'est pas toujours facile et les responsables ont du mal à définir le périmètre des « travailleurs exposés ». Par précaution ce périmètre est défini assez largement, de sorte que la majorité des « travailleurs » suivis sur le plan dosimétrique reçoivent des doses inférieures aux limites d'exposition du public, et souvent même, non détectables.

Les trois principes de maîtrise du risque

La maîtrise des effets aigus repose sur le maintien des doses au-dessous des seuils correspondants. Elle ne pose pas de difficulté particulière en termes de gestion puisque ces seuils sont « accessibles ». En revanche, pour gérer l'absence de risque nul, ou pour reprendre d'autres expressions, une situation à « seuil inaccessible », le système de protection est basé sur trois principes, formalisés pour la première fois en 1976 [CIPR, 1977] et réaffirmés en 1990 [CIPR, 1991] :

- **Justification** : un procédé impliquant une exposition doit apporter un bénéfice net par rapport au détriment radiologique.
- **Optimisation** : pour n'importe quelle source, les doses doivent être maintenues aussi basses que raisonnablement possible en tenant compte des considérations économiques et sociales.
- **Limitation** des doses : les expositions individuelles dues aux pratiques sont soumises aux limites de dose.

La justification se rapproche de l'idée de substitution ou de technique de remplacement utilisée dans d'autres domaines. Elle a été utilisée pour interdire des paraton-

nerres au radium et des bijoux « dopés ». L'optimisation est conçue par la CIPR comme la clé de voûte de son système, et une partie importante des recommandations détaille ses modalités de mise en œuvre. Les limites sont en effet clairement définies comme la « frontière de l'inacceptable ». Le texte insiste fortement sur le fait que se trouver à des niveaux proches des limites ne relève pas de bonne pratiques. Les dépasser est inacceptable, mais, en dessous, le niveau d'exposition n'est acceptable que si des efforts ont été faits et le principe d'optimisation correctement appliqué. La CIPR évoque l'idée que des doses très faibles pourraient être négligées, mais sans précision. La directive européenne, plus concrètement, a défini des « niveaux d'exemption », niveaux d'activité en dessous desquels les manipulations de produits sont exemptées de déclaration. Ces niveaux sont définis en activité radiologique et correspondent, pour une série de scénarios d'utilisation des produits, à des doses de l'ordre de 1 à 10 microSievert.

Les limites de dose s'appliquent aux expositions professionnelles et aux expositions du public. Pour les travailleurs, la CIPR, à partir d'une évaluation du risque, propose une dose moyenne annuelle de 20 mSv (moyenne effectuée sur 5 ans, avec pas plus de 50 mSv en une année). Cette limite était de 50 mSv auparavant.

Pour choisir cette valeur, la CIPR a calculé sur plusieurs critères (dont la probabilité de décès par cancer radio induit sur la vie et la perte d'espérance de vie) les conséquences d'une exposition entre 18 et 65 ans à des doses annuelles de 10, 20, 30 et 50 mSv. On note que le risque pour 1 an d'exposition à 20 mSv est d'environ 10^{-3} (décès par cancer radio-induit ou détrimement équivalent suite à des cancers non létaux ou des maladies héréditaires). La valeur en termes de risque est sensiblement la même que lors des recommandations précédentes, et elle conduit à des Valeurs Limites d'Exposition inférieures du fait de l'évolution de la relation dose-effet. Il a par ailleurs été vérifié que la V.L.E. globale (c'est-à-dire en « dose efficace ») garantit contre les effets aigus mais une limite supplémentaire posée à 500 mSv (dose équivalente) est nécessaire pour l'organe « surface de la peau ».

Le niveau de risque correspondant à la V.L.E. est indubitablement élevé, à peu près dix fois supérieur au taux moyen de mortalité par accident du travail. Ceci explique bien pourquoi la CIPR précise qu'il est toujours inacceptable d'être au-dessus, mais pas forcément acceptable d'être en dessous. L'insistance de la CIPR pour un renforcement de l'optimisation apparaît bien ainsi comme critique : si exposer les travailleurs à la V.L.E. était la règle dans les industries nucléaires et le système de santé, l'ensemble du système serait inacceptable.

Une approche similaire est utilisée pour fixer les limites de dose pour les individus du public. Elle conduit à proposer une limite de 1 mSv en 1 an, pour l'ensemble des

pratiques. Un an d'exposition conduit à un « détrimement » de 7.10^{-5} , valeur elle aussi assez élevée. Il faut noter que la V.L.E. public, si elle est relativement élevée quand on considère le risque calculé par la relation dose-effet, est néanmoins trois ou quatre fois inférieure aux doses moyennes reçues du fait des sources naturelles et médicales. Cette situation où la Valeur Limite d'Exposition du public est inférieure à son exposition moyenne est logique, mais elle est difficile à faire comprendre, car il faut expliquer toute la démarche de gestion.

En fait, la limitation des doses ne s'applique pas à tous les cas. Pour les « pratiques », les limites de dose ne sont pas applicables aux patients. De fait, elles n'ont pas de sens en radiothérapie. On conçoit aisément qu'en radiodiagnostic, d'éventuelles limites ne doivent pas réduire les choix du prescripteur qui se doit, comme pour tout examen, d'en peser les avantages et inconvénients.

Pour les « interventions », les limites ne s'appliquent pas car elles sont en effet conçues pour borner les expositions causées par les activités que l'homme envisage. Cependant, il est clair que les niveaux de dose prévisibles qui entraîneraient des effets « déterministes » (cf. par exemple les niveaux de 10^{-5} de l'Environment Protection Agency, et de 10^{-6} de la Food and Drug Administration définissant un risque négligeable pour une exposition non pas d'un an mais de la vie entière [RC 1997], voir aussi [CFS, 1991] [KUIHEN, 1988] ou [HSE, 1989]) seront toujours considérés comme inacceptables. En revanche, l'intervention doit être justifiée et optimisée.

Des « niveaux-guides » peuvent exister, mais ils ne sauraient avoir le statut de limites, et ils sont très dépendants des circonstances, la notion d'intervention recourant des réalités très diverses. Pour le radon dans les habitations, la CIPR 65 [CIPR, 1994], suggère un « niveau d'action », situé entre 3 et 10 mSv par an (200 à 600 Bq.m⁻³) à partir duquel il serait recommandé aux particuliers d'agir. Des indications (fourchettes de valeurs dépendant des contre-mesures) sont fournies pour la gestion des situations post-accidentelles dans la CIPR 63 [CIPR, 1995]. Pour les « situations héritées du passé », comme les anciennes usines de fabrication du radium du début du siècle, la réflexion est en cours.

Dans ces situations où les doses réelles peuvent être naturellement fortes, ou fortes du fait d'un accident, il peut être impossible d'atteindre la limite pour les expositions du public. L'habitat moyen en France, correspond à des expositions en radon au-dessus de la Valeur Limite pour le public [PIRARD, 1997]. De même, il est quasiment impossible de faire descendre en dessous de 1 mSv par an la dose des quelque 300 000 personnes qui sont sur 10 000 km² dans les territoires proches de Tchernobyl [HUBERT, 1996]. L'expérience montre toutefois que la valeur de 1 mSv a un très fort pouvoir d'attraction dans ces situations.

La mise en œuvre

Au sein de l'évolution réglementaire prévue, la baisse des Valeurs Limites d'Exposition a surtout retenu l'attention, mais il ne s'agit pas pour autant du seul changement entre la directive précédente et celle-ci, et encore moins de celui qui devrait avoir le plus de conséquences. Le nombre des travailleurs au-dessus de 20 mSv est de l'ordre du millier [CHAMPION, 1994].

La nécessité d'étendre le domaine d'application aux activités professionnelles conduisant à des « expositions renforcées aux sources naturelles » va être difficile à organiser, (travail dans les mines, les établissements thermaux, l'exploitation de lignes aériennes, les expositions au radon dans les locaux professionnels...). Quand l'activité est à la source de l'exposition, il est possible de s'appuyer sur des précédents (par ex. exploitation des terres rares), mais il est difficile de trouver une logique d'action quand les expositions ne découlent pas du tout de l'activité professionnelle (par ex., locaux professionnels dans une zone à fort potentiel de concentration en radon).

La CIPR attache une très grande importance à la mise en œuvre pratique de ses recommandations, et la Directive Européenne [C.E., 1996] a repris ces points. Les opérateurs ont des obligations de moyens. Certaines dispositions sont assez générales, comme le développement d'une culture de sûreté et la création d'une organisation dans laquelle les questions de radioprotection ont une place dédiée. D'autres sont plus précises. Il s'agit par exemple de l'obligation d'utiliser une unité de protection et d'hygiène professionnelle appelée souvent « unité de protection radiologique ». Un autre exemple est celui de la classification des locaux professionnels. Les exigences imposées aux Etats membres et à leurs autorités sont aussi renforcées. Parmi celles-ci, la Directive mentionne la nécessité de vérifier le principe de justification, et celle de s'assurer de l'existence de formations efficaces et valides en radioprotection.

Les prescriptions qui requièrent le plus de développements nouveaux portent sur la façon de mettre en œuvre ce principe-clé qu'est l'optimisation. Les textes actuels de la CIPR et de la Directive Européenne visent, par de nombreuses dispositions, à rendre plus impérieuse et mieux encadrée cette « obligation de moyens » et plus généralement à un contrôle plus serré des pratiques.

Une Recommandation Européenne a par exemple été prise sur la circulation de l'information sur la dosimétrie des travailleurs extérieurs. L'introduction de la notion de « contraintes de dose », valeurs inférieures aux limites, sans caractère prescriptif, mais sur lesquelles les autorités doivent exercer un droit de regard doit permettre d'examiner la façon dont l'optimisation est appliquée, d'éviter qu'elle conduise à des doses individuelles excessives, et de vérifier qu'elle est conforme à l'état de l'art en matière de radioprotection (il faut inciter les opérateurs à avoir de « bonnes pratiques »).

Aujourd'hui, la CIPR estime que le niveau réel de protection découlera des contraintes et de la façon dont elles seront appliquées.

Originalités et limites du système de gestion

Evaluation des pratiques de terrain

Le succès d'un système comme celui qui vient d'être décrit repose sur la mise en pratique sur le terrain du principe d'optimisation.

Qu'il s'agisse de l'industrie nucléaire ou du travail en milieu hospitalier, on peut affirmer que la V.L.E. n'est approchée que dans des conditions rares, qui relèvent de l'incident. Les statistiques ne peuvent aujourd'hui être établies avec précision, et c'est un des enjeux actuels que de construire un système national de recueil. Une synthèse des données (année 1995) des exploitants, de l'IPSN, de l'OPRI et des autres laboratoires de suivi permet d'estimer que 230 000 personnes environ sont suivies [EDF], [IPSN], [OPRI], [CHAMPION, 1997] et [DGS, 1997]. La majorité de ces effectifs est dans le secteur médical et vétérinaire (près de 133 000), et le secteur nucléaire (près de 70 000), mais le secteur des industries et recherches diverses (33 000) n'est pas négligeable. Environ 1 000 individus reçoivent annuellement une dose dépassant 20 mSv (le chiffre peut être un peu supérieur si l'on prend en compte les expositions internes, et selon les hypothèses faites sur la circulation des intervenants d'entreprises extérieures entre EDF et les autres industriels). La majorité se situe dans le secteur nucléaire, avec toutefois un peu plus de 100 personnes dans le secteur médical. Il est connu que les personnels intervenant sur les grands chantiers (par exemple arrêt pour rechargement des réacteurs) d'EDF sont les plus exposés. Leur dose moyenne n'est cependant que de 3 mSv environ, et la moyenne nationale est de l'ordre de 0,5 mSv. La V.L.E. a été atteinte par un peu moins de 50 personnes, pour l'essentiel dans le secteur médical et les industries diverses. Les statistiques, du moins agrégées, sont encore imparfaites mais elles suffisent largement à démontrer qu'approcher la V.L.E. est exceptionnel, et que les doses moyennes sont bien en dessous.

Si l'on se pose la question d'une généralisation de cette approche à d'autres nuisances, il faut retenir que le développement de l'optimisation a été lent. Certes, les doses moyennes ont toujours été nettement inférieures aux V.L.E. Mais la formulation du principe, en 1976, était déjà le résultat d'une maturation des idées qui s'est étalée sur une dizaine d'années. Son application opérationnelle a requis un certain nombre d'études de cas, puis des applications aux grands chantiers « dosants » d'EDF et des autres électriciens. L'extension d'une démarche formalisée et systématique d'optimisation à toutes les étapes de la vie des installations nucléaires, à l'ensemble des expositions du personnel en milieu médical, et à toutes les industries diverses n'est pas encore achevée. Les « bonnes pratiques » ne sont pas aussi répan-

dues qu'il le faudrait et là où elles le sont, elles ont requis plus d'une décennie avant d'être appliquées [HUBERT, 1994]. Vu d'un autre angle, il faut aussi constater que l'approche et surtout ses implications pratiques ne sont pas intégrées dans les modes d'action de l'ensemble des acteurs de l'entreprise ou des autorités. Évaluer l'obligation réglementaire que constitue le principe d'optimisation reste un exercice nouveau, pour lequel il existe peu de précédents ou de références [HUBERT, 1993].

Des doses proches des limites seraient la preuve de l'échec du système. Des bilans dosimétriques plus faibles sont un indice satisfaisant, mais, au cas par cas, ce n'est pas le bilan que l'on doit contrôler, mais le fait que des moyens « appropriés » ont bien été mis en œuvre. Ce type de contrôle est difficile, car il repose sur un dialogue ouvert entre exploitant et autorités, et sur l'exercice d'une expertise de ces cas. Il n'est pas toujours facile de réunir toutes ces conditions.

Cohérence entre les domaines

L'application d'un cadre commun pour la maîtrise des expositions dues aux pratiques et à l'irradiation naturelle, comme pour celles des travailleurs du public et des patients s'est avérée possible. Ainsi, la question du radon dans les habitations a été abordée. Malgré la difficulté posée par le fait que l'exposition provient d'une source naturelle, et par l'absence consécutive de limites, la quasi totalité des pays européens a défini une ligne de conduite, même si certaines politiques nationales sont plus ambitieuses que d'autres [BARD, 96 ; MASSUELLE, 97].

Pour les expositions des patients au radiodiagnostic, l'application d'une directive européenne doit permettre de profiter de l'expérience des pays les plus avancés. En effet, la maîtrise des expositions des patients en radiodiagnostic a fait l'objet d'efforts inégaux et les doses annuelles moyennes des citoyens d'Europe vont de 1,65 (France) à 0,3 mSv (Pays-Bas) [UNSCEAR, 94].

Aujourd'hui, en dépit de cette recherche de cohérence, les questions de radioprotection ne sont pas globalement hiérarchisées en fonction des doses reçues ou évitables, telles qu'elles peuvent s'évaluer à partir des doses collectives. L'effort de réduction des doses, de contrôle et d'expertise est plus important sur les travailleurs exposés dans l'industrie nucléaire (de l'ordre de 100 hSv) ou sur le public autour des installations nucléaires (de l'ordre de 60 hSv) que sur le radon (environ 70 000 hSv) ou le radiodiagnostic (Presque 100 000 hSv). La maîtrise du risque radiologique souffre ainsi d'un biais de gestion qui porte sur les préoccupations du public [BONNEFOUS, 1996], les efforts consacrés à la réduction des doses, et même l'effort de recherche.

Les choix sujets à discussion

Plusieurs aspects propres à la radioprotection méritent discussion, dans la mesure où ils résultent de choix assez spécifiques à ce domaine.

Ainsi, on peut parler de lourdeur et d'« excès de subtilité » (*cf.* débats à l'occasion de [CE, 1996]). C'est la conséquence de l'ambition de traiter dans une logique d'action globale des situations aussi diverses que les incidents, le travail sur des matières nucléaires ou le radon dans les locaux administratifs. Néanmoins, cette diversité est irréductible et la seule alternative est de segmenter la gestion. Le principe d'optimisation porte aussi en lui les germes d'une certaine lourdeur, puisqu'il faut une estimation « au plus précis », alors que la comparaison aux limites peut se contenter de calculs sommaires mais majorants.

Le fonctionnement et l'efficacité du système reposent, on l'a vu, sur le lien étroit entre évaluation et gestion. En conséquence, la séparation entre évaluation et gestion est abolie à certaines étapes de la gestion du risque. Par exemple les exploitants d'installations sont censés évaluer la situation et décider de la meilleure option. Le suivi en temps réel leur permet même de réviser leur stratégie instantanément. A un autre niveau, relation dose-effet et dose-efficace, sont, on l'a vu, des « outils d'évaluation à visée de gestion », ce qui peut conduire à certaines ambiguïtés. Ainsi, la relation dose-effet, avec ses simplifications, peut induire des actions basées sur des choix *a priori* qui ne sont pas explicites. L'usage d'un coefficient unique quels que soient le sexe et l'âge écarte d'emblée les politiques de maîtrise du risque qui les distinguent.

En réalité, l'évaluation et la gestion telles qu'elles sont pratiquées sur le terrain le sont dans un cadre différent de celui dans lequel la séparation des deux approches est prônée (*cf.* par exemple [NRC, 1977] et [RC, 1997]). L'évaluation dont on parle est plus celle des doses que de la cancérogénicité, la gestion est l'application de règles prédéfinies. Pour les décisions qui ressortissent d'un contexte décisionnel plus complexe, (distribution préventive d'iode autour des sites nucléaires, critères de retour à la normale sur les sites pollués etc.), la séparation entre analyse de risque et prise de décision reste la règle.

La dernière originalité du système est l'importance du rôle joué par une organisation non gouvernementale, la CIPR. Les membres de celle-ci sont cooptés parmi des chercheurs et praticiens du domaine (médecine, biologie, radiobiologie, biophysique...), sans aucun contrôle externe. Certains y voient une garantie d'indépendance, d'autres émettent des doutes quant à la légitimité d'une telle instance à proposer des règles de santé publique [CE, 1996]. Il faut noter que les alternatives à une telle structure ne sont pas nombreuses, et ont toutes leurs inconvénients. De plus, d'autres institutions internationales contribuent à la définition des règles de radioprotection et elles

ont des statuts assez différents. Lors de l'élaboration de la réglementation européenne, les règles du jeu sont celles des instances européennes, dans lesquelles des experts, mais aussi les Etats et le Parlement européen jouent un rôle. En amont, l'UNSCEAR est une commission scientifique de l'ONU, dotée d'une infrastructure et d'un budget permettant la réalisation de synthèses scientifiques. Ces synthèses sont approuvées par un Comité Scientifique constitué de 21 délégations nationales. La diversité des modes de fonctionnement de ces instances permet ainsi de limiter les inconvénients de chaque approche.

Conclusion

Après le constat qu'un risque nul était inaccessible (cancérogène sans seuil, avec expositions naturelles), ceux qui ont construit la gestion du risque radiologique ont abandonné aussi l'idée qu'un niveau de dose « acceptable » ou « négligeable » pouvait être défini de façon inconditionnelle. La CIPR s'est contentée de définir le niveau à partir duquel le risque était « inacceptable » (risque de décès de près de 1 pour 1 000 par an pour un travailleur, ce qui correspond à la V.L.E.). Elle a indiqué qu'en-deçà, une dose qui pouvait être réduite n'était pas acceptable. Une dose acceptable est ainsi une dose inférieure aux limites et qui a été réduite « aussi bas que raisonnablement possible ». L'acceptabilité ne se juge donc plus sur un niveau de risque (le niveau peut exclure, mais pas prouver l'acceptabilité), mais sur la mise en œuvre d'une pratique de gestion. Cette approche, que l'on peut qualifier de « gestion du risque en risque acceptable » se retrouve dans d'autres domaines : risque industriel au Royaume-Uni [HSE, 1989], aux Pays-Bas [KUIJEN, 1989], ou en Suisse [CFS, 1991].

Une caractéristique importante du système de protection radiologique est l'effort pour fournir aux opérateurs et aux autorités un ensemble d'outils conceptuels, scientifiques, techniques et opérationnels qui permettent l'application de ces principes sur le terrain. On dispose par exemple des éléments suivants :

- le concept de dose efficace, et plus généralement les concepts de dose ;
- les jeux de coefficients pour le calcul de la dose efficace ;
- la relation dose-effet ;
- la définition d'un homme standard (poids des organes, débit respiratoire etc.) pour la standardisation des calculs ;
- la publication de coefficients permettant de passer des incorporations aux doses ;
- des règles de standardisation de la dosimétrie ;
- la réalisation de bilans de surveillance dosimétriques ;
- des suivis dosimétriques en temps réel ;

- un retour d'expérience organisé dans des entreprises ;
- des instituts d'expertise en support des pouvoirs publics, eux-mêmes supportés par une construction internationale de l'expertise.

Ceux qui ont mis en place le système de gestion se sont donc assurés qu'il avait les moyens de fonctionner. Leur travail ne s'est pas limité à développer les connaissances scientifiques et les principes, mais il a aussi porté sur les aspects opérationnels. Le volume de texte consacré aux aspects opérationnels dans la recommandation de la CIPR est révélateur. Cette adéquation entre la définition de principes de gestion et des outils de tout type permettant sa mise en œuvre et son suivi sont sans doute l'aspect le plus original de la radioprotection [HUBERT, 1990].

En dépit de ses points faibles, ce système est sans doute l'un des plus élaborés pour la gestion d'un risque auquel on n'associe pas de seuils. En tout état de cause l'enseignement principal de cette analyse est l'importance et la constance de l'effort qu'il faut fournir pour rendre opérationnels les principes de gestion que l'on se donne pour maîtriser un risque.

BIBLIOGRAPHIE

BARD D., TIRMARCHE M. «Le radon». OMS, Bureau Régional de l'Europe, Collection Environnement et Santé pour les collectivités locales, n° 10, 1996.

Beir Committee, Health Effects of Exposure to Low Levels of Ionizing Radiations. NRC National Academy of Sciences. Washington, 1990.

BONNEFOUS S., BRENOT J., RICHARD V. Perception des risques et de la sécurité. Sondage IPSN, Note IPSN/SEGR 96/58, Fontenay-aux-Roses, 1996.

Commission Communautés Européennes, Recommandations de la commission 90/143/Euratom relative à la protection de la population contre les dangers résultant de l'exposition au radon, *Journal Officiel des Communautés Européennes*, L-80, 27 mars 1990, pp 26-28.

Commission Européenne. Conférence permanente sur la santé et la sécurité à l'ère nucléaire. Troisième réunion. Informer le public sur les normes européennes de radioprotection. Luxembourg 26-27 novembre 1996. Direction générale Environnement Sécurité, Nucléaire et Protection Civile. Luxembourg 1996.

Conseil Fédéral Suisse. Ordonnance sur la protection contre les accidents majeurs (OPAM). Conseil Fédéral Suisse. 27 février 1991.

CHAMPION M. Bilan de la dosimétrie des travailleurs en France pour l'année 1995, Actes du Congrès National de Radioprotection, Avignon, 18-20 Juin 1997, Société Française de Radioprotection, Paris, 1997.

International Commission on Radiological Protection. Recommendations of the ICRP. Adopted September 9, 1958. Pergamon Press 1959.

International Commission on Radiological Protection (ICRP). «1977 Recommendations». (ICRP Publication 26) Ann. ICRP. 1 (1). Oxford : Pergamon Press. 1977.

- International Commission on Radiological Protection (ICRP). « 1990 Recommendations ». (ICRP Publication 60) Ann. ICRP. 21 (1/3). Oxford : Pergamon Press. 1991.
- International Commission on Radiological Protection (ICRP). « Protection against Radon 222 at home and at work », ICRP Publication 65, Ann. ICRP 23/2, Oxford Pergamon Press, 1994.
- International Commission on Radiological Protection (ICRP) « Principles for Intervention for Protection of the Public in a Radiological Emergency », ICRP Publication 63, Ann. ICRP 22/4, Oxford Pergamon press, 1995.
- Groupe de travail organisé par la Direction Générale de la Santé sur le suivi dosimétrique. sous groupe bilan dosimétrique. A. Biau et Ph. Hubert rapporteurs. Paris 1997.
- « Résultats sécurité radioprotection », résultats de surveillance radiologique, Annexe 3 du rapport d'activité annuel, EDF, Paris, Annuel.
- Health and Safety Executive. Quantified Risk Assessment. Its input to decision making. Her Majesty Stationary Office. Londres 1989
- HUBERT Ph. The Regulatory Assessment of New Risk Management Practices,. Proceedings from OECD NEA workshop. Radiation Protection towards the turn of the century. Paris 11-13 Janvier 1993. OECD Paris 1993
- HUBERT Ph., Management of Radiation Risks. Document introductif à la conférence Comprehending Radiation Risks, AIEA-IPSN, Paris 1994.
- HUBERT Ph., ANNISOMOVA L., ANTSIPOV G., SOBOTOVITCH V., Strategies of decontamination. Experimental Collaboration Project N° 4. Final Report. EUR 16530 Office for Official Publications of the European communities, ISBN 92-827 5195-3 Luxembourg 1996.
- « Statistiques d'exposition externe du personnel du groupe CEA », Rapport pour le CCHS-groupe, IPSN/DPHD/SEGR, Fontenay-aux-Roses, Annuel.
- VAN KUIJEN C.J. Risk Management in the Netherlands : a quantitative approach. Proceedings two Safe technological systems meeting at IIASA May 11-12 1988. Laxenburg Austria.
- LINDELL B. « Un siècle de protection radiologique », dans Conférence permanente sur la santé et la sécurité à l'ère nucléaire. Troisième réunion. Informer le public sur les normes européennes de radioprotection. Luxembourg 26-27 novembre 1996. Direction générale Environnement Sécurité, Nucléaire et Protection Civile. Luxembourg 1996.
- MASSUELLE M.H. Politiques publiques de gestion du risque radon : analyse de cas internationaux, Note IPSN/DPHD/SEGR 96-117, Fontenay-aux-Roses, 1996.
- National Research Council. Decision making in the Environmental Protection Agency. Committee on Environmental Decision Making. National Academy of Sciences. Washington D.C. 1977
- Rapport annuel de l'Office de Protection contre les Rayonnements Ionisants, OPRI, Le Vésinet, Annuel.
- Extrapolation du nombre d'habitations françaises concernées par des niveaux de radon élevés à partir d'un échantillon, note IPSN/SEGR/LEADS/97-25, 1997.
- The Presidential/Congressional Commission on Risk Assessment and Risk Management Framework for Environmental Health Risk Management, Washington, 1997.
- Union Européenne, Directive relative à la protection sanitaire des personnes contre le danger des rayonnements ionisants lors d'exposition à des fins médicales, Remplacement de la directive 84-266 Euratom, *Journal Officiel*, 9 juillet 1997.
- Unsear Sources, effects and risks of ionizing radiations United Nations 1988.
- Unsear Epidemiological studies of radiation carcinogenesis United Nations 1994.

CALCUL DES DOSES

La **dose absorbée** est la grandeur dosimétrique de base. C'est une grandeur physique (notée D_T pour Dose « Tissu »), définie comme l'énergie déposée par unité de masse du milieu. Son unité est le *joule par kilogramme* (Gray, noté Gy). On note D_{TR} la dose absorbée dans l'organe T pour le rayonnement R.

La **dose équivalente à l'organe** est la somme des doses absorbées dans l'organe pour les divers rayonnements, pondérés par les facteurs de pondération des rayonnements (W_R cf. *tableau I*). Le nom est le Sievert (Sv). Comme les W_R sont sans dimension, l'unité en est encore le joule par kilogramme, mais il ne s'agit plus tout à fait d'une grandeur physique (*tableau I*).

$$H_T = \sum_R W_R \cdot D_{TR}$$

La **dose efficace** est égale à la somme des doses équivalentes aux organes pondérés par les facteurs de pondération des organes (W_T , cf. *Tableau II*). Le nom est aussi le Sievert :

$$E = \sum_{R,T} W_T W_R D_{T,R}$$

Tableau I : Facteurs de pondération W_R

Nature - énergie	W_R
Photons (toutes les énergies)	1
Electrons, muons (toutes les énergies)	1
Neutrons < 10 keV	5
10 keV-100 keV	10
100 keV-2 MeV	20
2 MeV-20 MeV	10
> 20 MeV	5
Protons > 20 MeV	5
Particules (α , fragments de fission, noyaux lourds)	20

Tableau II : Facteurs de pondération W_T

Tissus ou organes	W_T
Gonades	0,20
Moëlle osseuse	0,12
Colon	0,12
Poumon	0,12
Estomac	0,12
Vessie	0,05
Seins	0,05
Foie	0,05
Œsophage	0,05
Thyroïde	0,05
Peau	0,01
Surface osseuse	0,01
Autres	0,05

LES RISQUES MICROBIOLOGIQUES

Philippe HARTEMANN ⁽¹⁾

Introduction

Il est certainement très instructif de commencer une réflexion sur le risque micro-biologique en étudiant l'historique de sa prise en compte car le danger de transmission de maladie infectieuse et l'utilité de la mise en œuvre de mesures préventives ont été perçues depuis très longtemps, bien avant que le risque chimique ou radioactif ne soit pris en compte. Sans revenir à la très lointaine antiquité, le risque de propagation d'épidémie a toujours été redouté et des mesures de quarantaine mises en place pour éviter la transmission des « miasmes » dans laquelle l'air est considéré comme jouant un rôle très important. Puis, nous devons à John Snow la mise en évidence du risque d'épidémies liées à la contamination fécale des eaux à Londres et suite à ses remarquables observations épidémiologiques, l'instauration de mesures préventives ciblées. Enfin, la découverte des bactéries pathogènes dans la deuxième moitié du XIX^e siècle et la négation de la génération spontanée ont conduit Koch, Pasteur et leurs disciples à définir, dans la droite ligne des constatations de Snow, la notion d'indicateurs de contamination fécale.

En effet, il était apparu bien vite difficile, coûteux et inefficace de rechercher directement la présence de bactéries pathogènes dans les eaux ou les aliments (... d'autant plus que le résultat n'était connu qu'après la consommation !). L'analyse du danger bactérien tel que connu à l'époque conduisait donc logiquement à ne prendre en compte que la notion de risque lié à la contamination fécale et à s'en prévenir par la recherche de signes de celle-ci (présence de bactéries saprophytes du tube digestif telles que *E. coli*). A l'opposé, le rôle de l'air apparaît comme négligeable et « l'hygiénisme » a eu les spectaculaires résultats que l'on connaît, avec une quasi totale disparition des épidémies infectieuses à germes classiques.

Malheureusement, ce concept a suivi une dérive progressive et la réglementation montre bien cette évolution du vocabulaire où l'on arrive au début de la deuxième moitié du vingtième siècle à désigner les paramètres de nos ancêtres comme des « germes tests » en oubliant l'origine du concept. Cette extension abusive, et le progrès des connaissances en microbiologie et en épidémiologie infectieuse, l'émergence de nouvelles pathologies liées à des micro-organismes « nouveaux » ou plutôt non

(1) Laboratoire d'Hygiène et de Recherche en Santé publique, 11 bis, rue Gabriel-Péri, 54515 Vandœuvre-lès-Nancy.

décrits jusque-là, car leurs modalités de transmission ne pouvaient s'exprimer de façon massive, ont conduit à un véritable retournement de situation et un grand bond en arrière.

Dans les pays développés, compte tenu des succès éclatants de la prévention du risque microbiologique d'origine fécale, le risque microbiologique n'est maintenant plus décrit par les indicateurs de contamination fécale et on en est réduit à rechercher directement les pathogènes dans le milieu quand la contamination existe !!! En revanche, dans les pays en voie de développement, le système des indicateurs de contamination fécale (ICF) bâti par nos ancêtres, reste parfaitement pertinent pour décrire et prévenir le risque microbiologique.

Dans cet exposé, nous chercherons à rappeler les particularités du danger microbiologique à prendre en compte dans une analyse de risque, les méthodes disponibles pour l'évaluation du risque et les besoins de recherche pour faire face à l'attente actuelle des décideurs et des agents économiques.

Rappels sur la chaîne épidémiologique

La transmission d'un agent infectieux impose la co-existence de trois éléments indispensables à la réalisation de cette « chaîne » :

- une source d'agent pathogène ou maintenant, de plus en plus, d'agents pathogènes opportunistes touchant des sujets fragilisés,
- un mode de transmission,
- un sujet réceptif.

Les évolutions par rapport aux connaissances pastoriennes portent sur ces trois éléments.

Au niveau de la **source**, on connaît de plus en plus de bactéries, virus, levures et champignons, parasites divers dont les caractéristiques sont très diversifiées tant pour leur virulence que leur aptitude à la toxicogénèse avec une large gamme de pathogénicité mesurée au travers de la classique dose létale 50. De même, le réservoir peut être l'homme ou l'animal malade, des porteurs sains et parfois l'environnement (ex. *Legionella*). En réalité, l'environnement ne joue pour la plupart des agents pathogènes qu'un rôle de réservoir accidentel ou transitoire, le passage du germe dans l'environnement étant fonction de la nature de l'infection chez le porteur (excrétion en cas d'infection ouverte, transfert par matériel ou insecte en cas d'infection fermée).

La **transmission**, directe ou indirecte comme cela a été décrit depuis longtemps, suit des modalités parfois nouvelles, parfois complexes, favorisées par le progrès technologique (ex. aérosolisation), mais le progrès des connaissances a porté sur les facteurs

de survie d'un micro-organisme dans l'environnement. Ceux-ci sont très nombreux (température, nutriments, pH, U.V., autres organismes, etc.) et leur présence ou leur absence vont conditionner le devenir de l'agent infectieux mesuré par le classique T90 (temps de réduction de concentration d'un log décimal).

Le **sujet réceptif** a beaucoup évolué grâce aux progrès de la médecine et à l'augmentation de l'espérance de vie, qui ont favorisé l'émergence de populations avec un terrain fragilisé, plus ou moins profondément immunodéprimé. Ceci conduit probablement à devoir revoir l'application de la classique notion de Dose Minimale Infectante (DMI) utilisée jusque là pour caractériser la possibilité d'atteinte d'une population, par celle plus traditionnelle en toxicologie de courbe dose-réponse et dans ce cas l'usage de la dose nécessaire et suffisante pour infecter 1 % de la population, la plus fragile, risque de s'imposer tant pour des raisons éthiques de prévention que pour des raisons de pression médiatique ou juridique sous l'influence de certains groupes. Les expériences consistent à faire ingérer différentes doses de pathogènes conservés en milieu nutritif, par exemple de kystes de *Cryptosporidium* (de 30 à 1 million de kystes) à des animaux de laboratoires ou à des volontaires en bonne santé, de compter le nombre de kystes excrétés dans les selles, et à surveiller l'apparition de signes cliniques [1].

Ces paramètres caractérisent l'infectivité du micro-organisme, c'est-à-dire sa capacité à induire des troubles cliniques chez le sujet infecté, encore moins de données sont disponibles. Ainsi, dans la famille des entérovirus, la gamme des virulences observées s'étend de 1 à 97 %, ce qui a conduit à recommander de prendre 50 % comme estimation moyenne en l'absence de données spécifiques. Les études qui ont permis de préciser la virulence d'un germe sont rares. C'est le cas de *Cryptosporidium parvum* dont la virulence avait été estimée à 100 % lors de l'évaluation de l'impact sanitaire de l'accident de Milwaukee, impact qui s'est avéré voisin de celui réellement observé (validant ainsi les hypothèses choisies) [6].

En résumé les particularités du risque microbiologique par rapport au risque chimique ou radioactif résident dans la possible amplification du danger dans l'environnement (croissance de l'agent, acquisition de caractères nouveaux, adaptabilité), l'existence de réservoirs humains, animaux et environnementaux difficilement maîtrisables et une réceptivité de plus en plus grande de certaines populations spécifiques dans les pays développés.

Méthodes disponibles pour l'évaluation du risque

Devant une situation qui a évolué dans les pays développés avec un excellent niveau de salubrité, de « nouveaux » dangers (*Cryptosporidium*, *Legionella*, prions,

E. coli 0157...) et/ou la découverte du rôle d'agents infectieux dans les maladies considérées jusqu'alors comme non infectieuses (ulcère de l'estomac et *Helicobacter pylori*, maladie de Creutzfeld-Jacob et prions, etc.) avec des populations réceptrices à sensibilité modifiée, l'évaluation du risque microbiologique est en grande partie à refaire.

Ceci est accentué par le caractère inopérant des classiques indicateurs bactériologiques de contamination fécale sur la prédiction du devenir des virus, prions et parasites dans l'environnement et dans les procédés de traitements des eaux ou des aliments. L'analyse des dangers est à conduire en fonction de nos connaissances sur la présence et la concentration de l'agent dans le milieu mais souvent cette étape est encore techniquement impossible.

Faute de données françaises performantes, la surveillance épidémiologique conduite aux Etats-Unis et en Grande Bretagne, nous apprend que, une fois réduit considérablement l'impact des pathogènes responsables des grandes infections d'origine hydrique dans les pays industrialisés, les micro-organismes qui émergent comme une menace pour la santé publique sont essentiellement des protozoaires (*Giardia*, *Cryptosporidium*) [3, 9] et entérovirus [5] et, de façon plus discrète, les *Pseudomonas* et les légionelles (qui présentent un risque par inhalation, non par ingestion).

Le travail portant sur le recueil, pour chaque germe considéré, des informations sur son infectivité, sa virulence, éventuellement ses propriétés antigéniques et moléculaires, les mécanismes et la nature de la maladie causée, s'effectue par une revue de la littérature. Celle-ci montre que si la nocivité de nombreux agents pathogènes est bien connue, moins nombreux sont ceux pour lesquels les doses minimales infectantes (DMI) ou doses conduisant à l'infection de 50 % des sujets (DI50) ont pu être établies sur l'animal (avec choix de l'espèce la plus sensible) et encore moins sur l'homme.

L'infection résulte d'un processus dynamique entre le micro-organisme et son hôte, qui peut être définie comme étant fonction de 4 paramètres : le nombre de pathogènes ingérés, leur infectivité, leur virulence, et l'état immunitaire de l'hôte (plus précisément de l'organe cible qui est ici le système gastro-intestinal) [2]. Il faut donc aussi rechercher les études réalisées sur la réponse immunitaire des personnes infectées (cela a été le cas pour *Giardia* et le virus de Norwalk) [8], et notamment des personnes plus sensibles.

Lors de l'identification des fonctions dose-réponse, le choix du modèle de la relation dose-réponse est fondamental pour l'estimation du risque puisqu'il fournit la probabilité d'infection à partir d'un niveau d'exposition ou, inversement, qu'il estime l'exposition à partir du taux d'attaque dans la population. Jusqu'à maintenant le raisonnement a utilisé divers modèles fondés sur des données de type dose-effet ou

dose-réponse, sur un mode déterministe pour calculer une probabilité d'infection, et un risque annuel ou vie entière associé à tel ou tel milieu. Les trois modèles retenus comme s'ajustant le mieux aux séries de données animales ou humaines recueillies lors de la première étape (données sur les doses ingérées et les effets mesurés) sont tous sans seuil, et sont les suivants [4] :

- Le **modèle log-normal** ou log-probit. Il fait l'hypothèse que chaque individu a son propre niveau de susceptibilité – sa DMI – et que dans une population, la distribution des DMI suit une loi log-normale. Il repose sur l'idée d'une coopération entre les micro-organismes pour produire un effet, le risque étant alors fonction de la dose de germes ingérés. Ce modèle est dit déterministe. Son emploi tend à disparaître car il s'ajuste peu aux données réelles.
- Le **modèle exponentiel** : il fait au contraire l'hypothèse d'une indépendance d'action des micro-organismes. La quantité de micro-organismes ingérée n'affecte pas la probabilité d'infection (deux états seulement sont possibles, infecté ou non). En revanche, le niveau de contamination dans l'eau conditionne la probabilité d'ingérer un micro-organisme et par conséquent de développer ou non une infection. Ce modèle est dit stochastique, terme qui s'applique aussi aux modèles de cancérogenèse (plus on est exposé à un cancérogène, plus la probabilité de développer un cancer est élevée, avec là aussi deux états possibles seulement, développer ou non un cancer).

Le modèle s'écrit : $P = 1 - \exp(-rN)$

où P est la probabilité d'infection d'un individu exposé à une dose N de micro-organismes, et r est une constante représentant la probabilité de survie du germe ingéré dans l'hôte (= définition de l'infection). La distribution des micro-organismes dans le volume d'eau administré est supposée être une distribution statistique de Poisson.

- Le **modèle Bêta-Poisson** : il dérive du modèle exponentiel, à la différence que la probabilité de survie du germe n'est pas considérée comme une constante mais comme décrite par une fonction de distribution f(r) de paramètres a et b. r prend des valeurs de 0 à 1.

L'équation s'écrit : $P = 1 - (1 + N/b)^{-a}$ ou $P = 1 - (1 + N(2^{1/a} - 1)/N50)$

où N50 est la dose infectante moyenne. Ce modèle est apparu comme le plus pertinent pour de nombreux microorganismes, dont les entérovirus.

La probabilité P peut donc fournir un risque journalier d'infection pour une exposition donnée. Il a été établi que les événements infectants pouvaient être considérés comme des phénomènes indépendants les uns des autres. Le risque pour une année d'exposition peut alors être estimé à partir du risque journalier P grâce à la formule suivante :

$$P_{an} = 1 - (1 - P)^{365}$$

En effet, il ne s'agit pas d'additionner les différentes doses ingérées dans le temps comme si elles l'avaient été en une seule fois !

Les probabilités de maladie (manifestations cliniques) et de décès sont obtenues par multiplication de la probabilité d'infection, respectivement par la virulence et la létalité des germes considérés.

Le risque vie entière est donc $1 - (1 - p)^{25550}$ si l'on fait l'hypothèse d'une distribution de Poisson des micro-organismes dans l'eau consommée.

A partir de ce type de modèle, il est donc possible d'estimer l'exposition au sein d'une population, à condition de pouvoir nourrir le modèle et c'est là où commencent les vraies difficultés. En effet, on ne connaît que peu de valeurs utilisables, soit dans un modèle log normal, soit dans un modèle exponentiel ou de type bêta. Ainsi, dans une récente étude de la littérature sur l'eau de distribution publique, GOFTI et ZMIROU (comm. personnelle) n'ont trouvé de résultats que pour *Shigella dysenteriae*, *Coxsackievirus B4*, *Echovirus 12*, *Poliovirus 1 et 3*, *Rotavirus*, *Entamoeba coli*, *Giardia* et *Cryptosporidium*. Par ailleurs, on n'a qu'une très vague idée de la concentration de ces micro-organismes dans une eau, qu'elle soit brute ou traitée, ou dans un aliment non soumis à transformation industrielle.

Ainsi, l'appréciation du risque reste assez floue sinon purement empirique puisqu'il faut connaître la prévalence du micro-organisme, elle-même conditionnée par :

- sa distribution dans le milieu, en général on admet une distribution statistique de Poisson ;
- l'origine de la contamination : source et point d'entrée dans la chaîne de production ou de distribution ;
- la fréquence et l'intensité de la contamination, qui sont fonction des caractéristiques du milieu (microbiologie prédictive) ;
- l'utilisation de données quantitatives : moyenne arithmétique des concentrations plutôt que moyenne géométrique [7] ou pic de concentration dans l'hypothèse de calculs sur la situation la plus péjorative.

La consommation des personnes exposées (eau, aliments, etc.) peut aussi connaître des variations très importantes selon les tranches d'âge.

C'est ensuite, en ultime approche, qu'il sera possible, grâce à la modélisation de la relation dose-réponse, d'estimer le risque sanitaire encouru par une population dont l'exposition a été correctement évaluée. Cette caractérisation quantitative du risque infectieux peut être résumée dans la relation suivante.

$$\text{Taux de morbidité} = \text{Probabilité d'infection} \times \text{Virulence}$$

Pour tenir compte des imperfections et des incertitudes résiduelles, le risque doit être présenté avec un intervalle de confiance qui incorpore les différentes incertitudes attachées aux composantes du calcul. Cet intervalle peut être estimé par des méthodes statistiques de type modélisation de Monte-Carlo. La significativité du résultat est d'autant plus grande que l'intervalle est étroit.

Besoins de recherche

Le premier niveau concerne l'analyse des dangers ; la virulence d'un micro-organisme est finalement assez mal connue, elle est soumise à variations. De même, les connaissances sur la toxicogénèse évoluent et l'on découvre de nouvelles toxines ainsi que des acquisitions et des évolutions. Il reste à découvrir de nombreux agents pathogènes (*cf.* maladies de Creutzfeldt-Jakob) ou des agents responsables de maladies connues mais d'étiologie non encore clarifiée. Ensuite il faudrait savoir si toutes les contaminations sont de type déterministe ou si certaines ne peuvent pas être de type stochastique, en augmentant la fréquence d'une maladie au sein d'une population.

L'étape ultérieure sera de mieux connaître les notions de dose minimale infectante et de réceptivité des populations.

Ensuite, l'analyse des micro-organismes dans l'environnement doit faire de gros progrès, tant en terme de stratégie d'échantillonnage que de méthodes analytiques permettant de rechercher des pathogènes viables (et non pas d'éventuels cadavres ou stigmates tels que des résidus de matériel nucléaire dans les techniques de type PCR). Dans le même temps, il conviendra de rechercher la présence d'éventuels indicateurs (chimiques, microbiologiques ou autres) plus faciles à rechercher mais réellement prédictifs du risque et c'est seulement à ce stade que l'on pourra réellement caler les modèles d'analyse de risque par rapport aux agents pathogènes, puis par rapport aux indicateurs.

Conclusion

Comme ce bref exposé a tenté de le démontrer, le chemin à parcourir pour que le risque microbiologique environnemental soit aussi bien connu que le risque chimique ou radioactif est encore long. Les années futures seront celles de la microbiologie qui doit faire sa « révolution technologique » au même titre que la chimie durant les décennies précédentes. Il convient aussi que les esprits soient prêts à accepter cette incertitude, et à titre d'exemple pour la baignade, il a été montré par diverses enquêtes épidémiologiques que l'indicateur bactérien le mieux corrélé au risque sanitaire est « streptocoques fécaux », encore faudrait-il que celui-ci ne soit pas supprimé de la liste des paramètres à analyser comme certains le proposent !

BIBLIOGRAPHIE

- DUPPONT H.L., CHAPPEL C.L. *et al.* The infectivity of *Cryptosporidium parvum* in healthy volunteers. *N. Engl. J. Med.*, 1995, 332 (13) : 855-59.
- EDBERG S. Are there human indicators of an emerging public health threat ? Proc. AWWA. Boston, 17-20 nov. 1996.
- GOLDSTEIN S.T., JURANEK D.D. *et al.* Cryptosporidiosis : an outbreak associated with drinking water despite state of the art water treatment. *Ann. Inter. Med.* 1996 (US), 124 (5) : 459-68.
- HAAS C.N. Estimation of risk due to low doses of microorganisms : a comparison of alternatives methodologies. *Am J Epidemiol*, 1983, 118 (4) : 573-82.
- HAAS C.N., ROSE J.B. Risk assessment of virus in drinking water. *Risk Analysis*. 1993, 13 (5) : 545-52.
- HAAS C.N., ROSE J.B. Reconciliation of microbial risk models and outbreak epidemiology : the case of the Milwaukee outbreak. *Proc. Ann. Conf. AWWA*, New York, 1994, 5-9 june 1994, 517-22.
- HAAS C.N. How to average microbial densities to characterize risk ? *Wat. Res.*, 1996, 30 (4) : 1036-8.
- LJUNGSTROM J., CASTOR B. Immune response to *Giardia lamblia* in a waterborne outbreak of giardiasis in Sweden. *J. Med. Microbiol.*, 1992, 36 (5) : 347-52.
- ROSE J.B., GERBA C.P. Use of risk assessment for development of microbial standards. *Wat. Sci. Techn.*, 1991, 24 : 29-34.

Débat

La salle

Monsieur Hartemann, les germes commensaux qui se promènent dans la nature, dans les rivières, dans les sols, peuvent-ils à votre avis être modifiés par les polluants environnementaux, les pesticides en particulier, les xénobiotiques en général ? Ces germes peuvent-ils acquérir une virulence plus grande ? Certains xénobiotiques qui se promènent dans la nature s'attaquent à des paramètres immunitaires et diminuent l'immunité générale. Ne peut-on pas penser que la multiplication des polluants dans l'environnement joue un rôle dans l'affaiblissement général des populations et, par contre-coup dans la virulence exacerbée des germes commensaux dans l'environnement ?

Philippe HARTEMANN

Il est difficile de répondre à votre question. L'affaiblissement de l'état de la population, je ne partagerais pas votre avis. Si par rapport à certains micro-organismes connus, la diminution d'une couverture immunitaire spécifique, c'est-à-dire d'anticorps spécifiquement dirigés contre tel ou tel micro-organisme effectivement s'observe, par contre, je pense que l'état global de santé de la population a plutôt tendance à augmenter, mais je peux me tromper. *Helicobacter pylori* a sûrement existé depuis toujours, comme *Legionella* ou autres. A partir du moment où on a pu décrire un phénomène épidémique à partir d'une épidémie, on a pu remonter à ce qui s'était passé dans les décennies précédentes et, dans des sérothèques, on a retrouvé des anticorps anti-légionelles chez des personnes qui avaient été soumises à des problèmes de santé qui, vingt ou trente ans après, ont été explicités parfaitement par l'existence de légionelles. C'est certainement la même chose pour l'*Helicobacter pylori*. Troisième point dans votre question : est-ce qu'il peut y avoir des modifications des micro-organismes dans l'environnement ? La réponse est clairement oui. Le plus bel exemple est actuellement la modification qui se passe par des traitements de désinfection. Là aussi, nos indicateurs sont complètement inopérants. Lorsque vous prenez un micro-organisme, que vous le traitez par un agent désinfectant et le remettez en culture derrière, il n'est plus là. Et on est content parce qu'il a disparu... L'expérience que maintenant l'on peut avoir de la microbiologie de l'environnement, c'est qu'il s'agit d'une relative fausse sécurité. Le pourcentage de micro-organismes capables de se multiplier sur des milieux de culture appropriés à ces germes atteints par les désinfectants évolue en fonction du temps. Par des techniques de type épi-

fluorescence, on est capable de voir des micro-organismes qui vivent, qui ne sont pas capables de se multiplier mais qui sont certes vivants à raison de 1 sur 1 million ou dix millions de micro-organismes. Avec le temps, on va arriver jusqu'à quelques dizaines de pour cent. Il y a une évolution très nette au sein de l'environnement. A cela s'ajoutent des facteurs d'échanges, de plasmides de résistance, de caractères de types toxines ou autres.

Retenons cependant que le risque microbiologique reste un risque faible par rapport à de nombreux risques auxquels sont soumises les populations des pays développés, auxquels ils se soumettent eux-mêmes (on relevait tout à l'heure le problème de la violence, du tabac). Il ne faut pas non plus exagérer la portée de mes propos en termes d'incidence sur la mortalité ou la morbidité des populations.

LES OUTILS TECHNIQUES

Présidence : Denis HÉMON ⁽¹⁾

Transposer de l'Animal à l'Humain : les modèles pharmacocinétiques physiologiques

Frédéric BOIS ⁽²⁾

INTRODUCTION

On utilise souvent la dose administrée aux animaux, ou le niveau environnemental d'exposition des populations humaines, pour décrire la relation entre dose et risque de survenue d'effets toxiques. Cette dosimétrie suppose que la dose interne, effective, est strictement proportionnelle à l'exposition externe ou à la quantité de produit administré. Cependant, la toxicité n'est pas liée simplement à l'exposition, mais dépend plutôt de la concentration de produit actif atteignant les cellules cibles. Etant donnés les effets modificateurs des processus d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion, la dose au niveau des cellules cibles n'est pas toujours proportionnelle à la quantité de produit administré.

Les modèles pharmacocinétiques physiologiques, de plus en plus utilisés dans l'analyse des risques toxiques, fournissent une opportunité d'améliorer les estimations de risque toxique par une amélioration de la dosimétrie au niveau des tissus. La pharmacocinétique est l'étude de l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination de produits chimiques dans le corps humain [ROWLAND and TOZER, 1989]. Dans le cas d'applications toxicologiques, l'un des principaux objectifs d'un modèle pharmacocinétique est de prédire, en fonction du temps, la concentration de la forme biologiquement active d'un produit chimique au niveau des cellules ou tissus cibles. Cette modélisation est une description mathématique de l'absorption, distribution, métabolisme, et excrétion de la substance étudiée. Lorsque la dose de produit réac-

(1) Inserm U 170, 16, avenue Paul Vaillant Couturier, 94807 Villejuif cedex.

(2) Inserm U 444, Biomathématiques et Biostatistiques, Hôpital St Antoine, 27, rue de Chaligny, 75012 Paris.

tif est directement proportionnelle à la dose administrée de composé parent, les estimations du risque seront identiques, quelle que soit la métrique de dose utilisée. En présence de phénomènes d'activation ou de détoxication saturables, la relation entre la dose administrée et la dose interne prédite sera non linéaire [HOEL *et al.*, 1983].

Les modèles pharmacocinétiques physiologiques ont fondamentalement été développés pour répondre à plusieurs problèmes d'extrapolation :

1. Pour des raisons éthiques, seules des doses très inférieures à celles provoquant des effets toxiques peuvent être administrées à des volontaires humains. De ce fait, une extrapolation de la relation dose-réponse peut être nécessaire.
2. Une transposition inter-espèces est souvent requise, puisque l'étude de la cinétique des doses toxiques ne peut être faite que chez l'animal.
3. Il est rare que toutes les voies d'exposition rencontrées dans la réalité soient étudiées lors d'expérimentations contrôlées ; il faut donc faire appel à des extrapolations inter-voies.
4. Les études expérimentales sont souvent faites sur des sujets similaires (volontaires sains, jeunes, au repos etc.). L'extrapolation des résultats de telles études vers de larges populations pose également problème.

LES MODÈLES PHARMACOCINÉTIQUES PHYSIOLOGIQUES

Les modèles mathématiques appelés modèles pharmacocinétiques physiologiques décrivent schématiquement la distribution et les transformations de produits chimiques dans le corps, en utilisant une structure compartimentale définie physiologiquement. Chaque compartiment correspond à un organe, groupe d'organes, ou tissus, de comportement cinétique similaire [BALANT and GEX-FABRY, 1990 ; GERLOWSKI and JAIN, 1983]. Souvent le métabolisme secondaire des produits est décrit à l'aide de sous-modèles plus simples.

Formulation

L'approche la plus naturelle pour le choix des compartiments dans une modélisation physiologique consisterait à individualiser chaque organe ou tissu. Cependant, des modèles aussi détaillés ne sont pas nécessaires dans la plupart des cas. Une connaissance du mécanisme d'action chimique et des propriétés physico-chimiques du produit aide à simplifier la structure du modèle [WOODRUFF *et al.*, 1992]. Ainsi, le corps est souvent représenté par quatre ou cinq compartiments homogènes (*figure 1*)

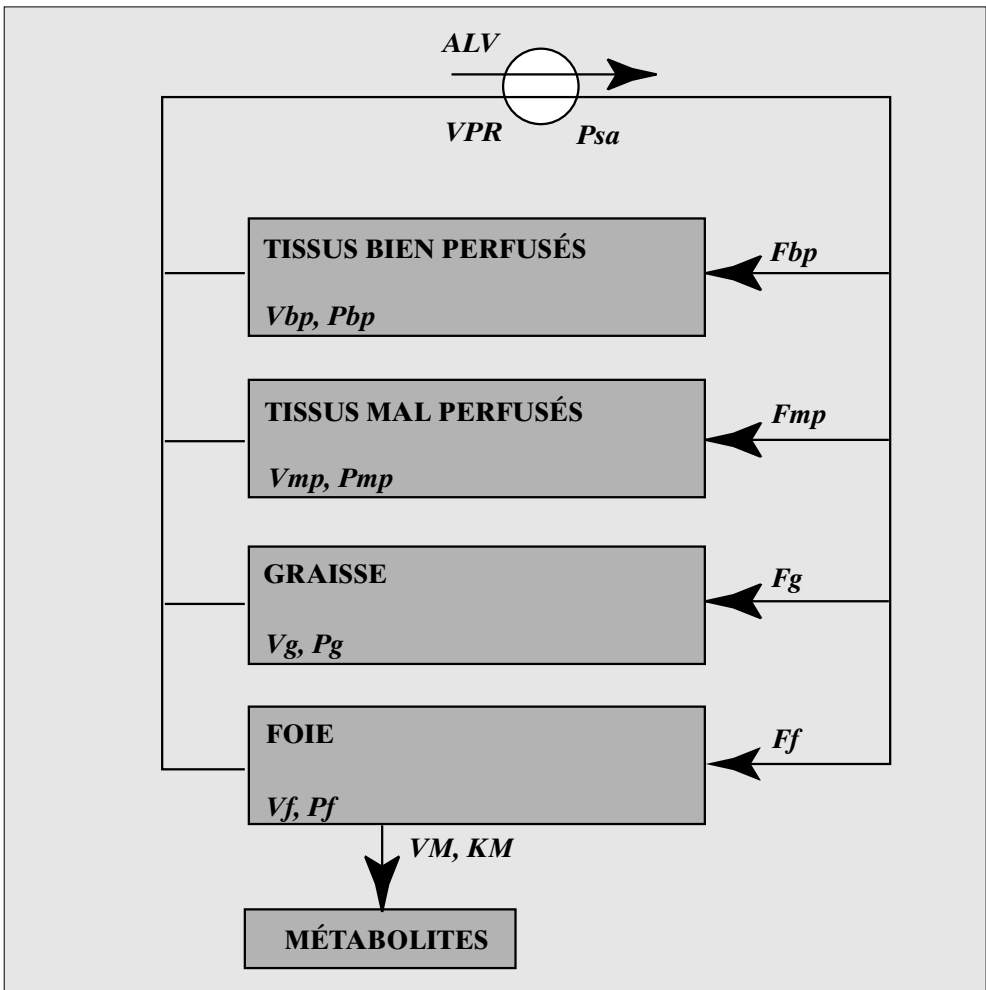


Figure 1 : Représentation schématique d'un modèle physiologique « standard » à 4 compartiments. Les symboles sont : pour un compartiment i ; V_L , volume, F_i , flux sanguin ; P_i , coefficient de partage ; P_{sa} , coefficient de partage sang/air ; V_{max} , et K_m , coefficients de Michaelis-Menten (métabolisme hépatique saturable) ; ALV , ventilation alvéolaire ; VPR , rapport ventilation alvéolaire sur débit cardiaque.

incluant des tissus ayant le même rapport perfusion sanguine sur volume, et donc un même comportement cinétique [FISEROVA-BERGEROVA, 1983] :

- un compartiment pulmonaire, responsable des échanges avec l'environnement extérieur, souvent simplifié sous l'hypothèse d'un équilibre instantané entre concentration dans le sang artériel et concentration dans l'air alvéolaire, pour les vapeurs lipophiles ;

- un groupe de tissus riches en vaisseaux sanguins, et donc bien perfusés, comprenant des viscères comme le cœur, le cerveau, les reins ;
- un groupe de tissus faiblement perfusés comprenant la peau et les muscles ;
- un groupe de tissus adipeux, faiblement perfusés, et accumulant les produits lipophiles ;
- le foie, souvent responsable de la majeure partie du métabolisme du produit, et site d'absorption intestinale (si l'on considère le tractus gastro-intestinal comme passif).

On suppose donc que les tissus ou organes réunis dans un même compartiment ont le même profil de concentration en fonction du temps. Naturellement, si le regroupement a été effectué à l'extrême, le modèle devient un modèle classique à un compartiment où l'on suppose une concentration uniforme dans le corps entier. A l'inverse, il est toujours possible d'individualiser des compartiments importants pour un toxique particulier, comme par exemple, le rein, la moelle osseuse, le tractus gastro-intestinal, le placenta et le fœtus, et des compartiments décrivant la distribution de métabolites secondaires [BOIS and PAXMAN, 1992 ; BOIS *et al.*, 1991].

Typiquement pour les produits lipophiles, la description des échanges entre les tissus et le sang est basée sur l'hypothèse que la concentration de produit dans le sang veineux à la sortie d'un tissu est à l'équilibre avec celle du produit dans le tissu, et que la diffusion du produit à travers les parois capillaires est instantanée. Dans ce cas la distribution est limitée par la perfusion sanguine du compartiment. Il peut être nécessaire, pour des produits hydrophiles comme les sels d'arsenic, de considérer la limitation imposée à la distribution du produit par sa diffusion lente vers le compartiment intracellulaire [MANN *et al.*, 1996]. La description des échanges avec l'extérieur (administration orale, dermale, inhalation) peut également être plus compliquée quand besoin est [AUTON *et al.*, 1994 ; JOHANSON and FILSER, 1992 ; MARTONEN *et al.*, 1995 ; MEDINSKY *et al.*, 1993 ; STAATS *et al.*, 1991].

Une fois que la structure du modèle est décidée, il est possible de poser les équations différentielles décrivant la cinétique de la quantité de produit dans chaque compartiment. La forme de base de ces équations, dans le cas d'une limitation de la distribution du produit par perfusion, est la suivante :

$$\frac{dC_i}{dt} = \frac{F_i}{V_i} \cdot \left(C_{art} - \frac{C_i}{P_i} \right) \quad (1)$$

où C_i est la concentration de produit dans le compartiment i ; F_i , le flux sanguin à travers le compartiment, V_i , son volume ; C_{art} , la concentration de produit dans le sang artériel, et P_i , le coefficient de partage entre tissu et sang. Le coefficient de partage

d'une substance entre deux milieux est le rapport de la concentration dans le premier milieu sur celle dans le second, à l'équilibre.

Pour un tissu où le produit est métabolisé de façon éventuellement saturable, comme par exemple le foie, un terme de Michaelis-Menten peut être rajouté :

$$\frac{dC_f}{dt} = \frac{F_f}{V_f} \cdot \left(C_{art} - \frac{C_f}{P_{ff}} \right) - \frac{V_{max} C_f}{K_m + C_f} \quad (2)$$

où V_{max} et K_m sont respectivement la vitesse maximale de métabolisme et la constante de Michaelis-Menten.

La concentration dans le sang veineux est la somme, pondérée par les flux, des concentrations de produit dans le sang quittant chaque organe :

$$C_{ven} = \frac{1}{F_{tot}} \sum_i (F_i C_i) \quad (3)$$

Dans le cas de la simplification du compartiment pulmonaire mentionnée plus haut, la concentration du sang artériel est donnée par :

$$C_{art} = \frac{F_{aly} \cdot C_{inh} + F_{tot} \cdot C_{ven}}{F_{tot} + F_{alv}/P_{sa}} \quad (4)$$

où F_{alv} est le flux pulmonaire alvéolaire (environ 2/3 de la ventilation pulmonaire), F_{tot} le flux sanguin total (débit cardiaque), et P_{sa} le coefficient de partage entre sang et air.

Détermination de la valeur des paramètres du modèle

On peut différencier deux types de paramètres pour ces modèles :

- paramètres anatomiques et physiologiques (volumes des tissus et organes, flux sanguins...), indépendants du produit considéré ;
- paramètres thermodynamiques ou biochimiques (coefficients de partage, constantes d'absorption, d'excrétion et de métabolisme), spécifiques du produit.

Afin de rendre compte de covariances physiologiques connues entre paramètres du modèle (par exemple entre volume des organes et poids corporel) un certain nombre de paramètres sont en général reliés entre eux par des relations d'échelle. De plus, la méthode idéale d'obtention des paramètres d'un modèle pharmacocinétique est la mesure directe, individu par individu. Le plus souvent, mais la situation s'améliore,

de telles mesures ne sont pas disponibles et l'on peut tenter de les approximer par une mise à l'échelle de valeurs standards. Des analyses de poids d'organes et autres paramètres physiologiques ont conduit à de nombreuses équations du type :

$$X = \alpha M^\beta, \quad (5)$$

où X est le paramètre d'intérêt, M la masse corporelle, et α et β des constantes numériques. Cette équation forme la base de « l'allométrie » [BOXENBAUM, 1982 ; DAVIDSON *et al.*, 1986] qui relie un paramètre physiologique particulier au poids corporel d'un animal. Cette relation peut être généralisée d'une espèce animale à une autre, et son application est désignée par l'expression de « mise à l'échelle allométrique ». Souvent, la taille d'un organe est directement proportionnelle au poids corporel, et β est approximativement égal à 1. La surface corporelle, les flux sanguins et les clairances métaboliques, ont tendance à varier comme une puissance fractionnaire du poids corporel, et β est dans la fourchette 0,6 à 0,8 [DEDRICK, 1973]. Comme toute procédure définie pour pallier au manque d'information, ces relations fournissent nécessairement des valeurs imprécises ; ces valeurs sont cependant utiles si on les considère comme moyennes de distributions statistiques *a priori*. Lorsque de l'information spécifique devient disponible, elle devrait être utilisée pour ajuster ou supplanter la procédure d'extrapolation.

Des valeurs standards pour les volumes d'organes ou de tissus, les flux sanguins et les taux de ventilation pulmonaire peuvent être obtenues à partir de la littérature [GERLOWSKI and JAIN, 1983 ; International Commission on Radiological Protection (ICRP), 1975 ; WILLIAMS and LEGGETT, 1989].

Les coefficients de partage, qui mesurent l'affinité du produit testé pour les tissus, le sang ou l'air, peuvent être déterminés *a priori in vitro* ou par relation structure-activité [FISEROVA-BERGEROVA and DIAZ, 1986 ; FISEROVA-BERGEROVA *et al.*, 1980 ; GARGAS *et al.*, 1989 ; MURPHY *et al.*, 1995 ; POULIN and KRISHNAN, 1996]. Les coefficients de partage entre tissus et sang peuvent être calculés en divisant le coefficient de partage tissu sur air par le coefficient de partage sang sur air correspondant.

Généralement, il est difficile de déterminer *in vivo* les constantes métaboliques sur des animaux, ceci peut être impossible sur des humains pour des raisons éthiques, et les valeurs mesurées *in vitro* peuvent être très éloignées des valeurs *in vivo*. Ces paramètres sont donc ceux qui posent le plus problème. Dans le cas où seules sont disponibles des constantes métaboliques obtenues chez l'animal, elles peuvent être mises à l'échelle allométriquement pour l'humain. Les clairances ou les vitesses maximales de métabolisme, V_{max} , sont en général mises à l'échelle avec une puissance entre 0,6 et 0,8, et K_m est souvent considéré comme invariant. Cependant, les différences d'équipement enzymatique entre espèces peuvent rendre invalides ces procédures

[GILLETTE, 1971], et elles doivent être utilisées dans ce cas avec une bonne dose de scepticisme. Une alternative est offerte par l'estimation directe des constantes de métabolisme, *in vitro*, ou par ajustement du modèle physiologique à des données pharmacocinétiques. Dans ce dernier cas, la prise en compte statistique de l'incertitude sur les valeurs obtenues, déjà cruciale dans les procédures précédentes, peut devenir techniquement difficile ; mais, comme discuté dans les paragraphes qui suivent, de nouvelles techniques statistiques permettent d'aborder le problème.

Considérations statistiques

Les modèles pharmacocinétiques physiologiques permettent de prendre en compte :

- l'information physiologique, *a priori*, sur le poids corporel, le volume des tissus, etc. de n'importe quel individu exposé,
- l'information apportée par les données pharmacocinétiques obtenues après exposition. L'utilisation de cette information requiert de confronter statistiquement le modèle aux données.

La spécificité des modèles physiologiques réside fondamentalement dans leur fort contenu d'information *a priori*, puisqu'ils permettent d'utiliser des valeurs physiologiques pour un nombre maximal de leur paramètres [SPEAR and BOIS, 1994]. Cependant leur développement n'a pas été aussi rapide qu'escompté, essentiellement à cause du manque d'outils statistiques adaptés à leur paramétrisation. Par exemple, leur capacité à extrapoler ou transposer n'a pas été formellement validée, et on peut en être sceptique.

Puisque les modèles physiologiques dépendent d'un certain nombre de paramètres physiologiques ou métaboliques, l'incertitude sur ces paramètres va se transmettre aux estimations de la dose dans les tissus, basées sur ce modèle, et de là aux estimations de risque finales [WOODRUFF and BOIS, 1993]. De plus, l'incertitude ou la variabilité sur les paramètres physiologiques, connus *a priori*, se transmet également aux paramètres estimés à partir de données physiologiques par ajustement du modèle. Il est important de ne pas minimiser l'estimation de la variance correspondante, afin de ne pas aboutir à des estimations faussement précises des risques. Jusqu'ici, il est rare que quelque mesure d'incertitude que ce soit ait été fournie au sujet de ces modèles. Comme toute activité scientifique, la modélisation physiologique devrait cependant se plier aux règles de l'inférence statistique. Le problème est d'autant plus crucial que deux sources de variance des estimations se mêlent ici. D'une part, les mesures effectuées (*a priori* sur les paramètres physiologiques, et lors des dosages de pharmacocinétique) sont entachées d'incertitude, essentiellement par erreur de mesure. D'autre part, les sujets étudiés (animaux ou humains) sont génétiquement et phénotypique-

ment hétérogènes. Ils peuvent aussi présenter une variabilité intra-sujet. Alors que l'impact de l'incertitude des mesures peut être minimisé par l'amélioration des techniques et la répétition des expérimentations, la variabilité des sujets ne peut disparaître. Elle a d'ailleurs un intérêt en soi, en termes de définition de populations à risque. Il apparaît donc nécessaire de déterminer séparément ces deux sources de variance. Elles sont cependant liées très fortement par l'estimation inévitable de certains paramètres à partir des données pharmacocinétiques.

De nouvelles techniques statistiques bayésiennes, récemment développées [BOIS *et al.*, 1996 ; GELMAN *et al.*, in press ; RACINE-POON and SMITH, 1990 ; WAKEFIELD, 1995], peuvent apporter des réponses aux problèmes précédents. Ces techniques incorporent les modèles physiologiques dans des modèles hiérarchiques de population, et font appel à des méthodes numériques (échantillonneurs stochastiques markoviens) modernes [SMITH and ROBERTS, 1993]. Elles mettent à contribution un appareil théorique permettant d'incorporer de façon cohérente information physiologique *a priori* et données pharmacocinétiques temporelles. Elles conduisent aussi à des estimations optimales (d'un point de vue décisionnel) de l'incertitude sur les prédictions du modèle (doses internes extrapolées etc.). Ces traitements statistiques peuvent également résoudre les problèmes posés par la structure de variance complexe des données pharmacocinétiques.

Il est toujours possible que le modèle, même après ajustement statistique, ne parvienne pas à simuler correctement le comportement cinétique des données. Malgré le nombre (une vingtaine) de paramètres impliqués, leur forte définition physiologique les contraint dans des limites souvent étroites. Il est alors possible que des mécanismes supplémentaires doivent être pris en compte dans la formulation du modèle. Evidemment, il y a de multiples façons de restructurer un modèle si l'objectif est simplement d'améliorer l'ajustement aux résultats expérimentaux. La reformulation du modèle devrait être guidée par le recours à des mécanismes biologiques plausibles, vérifiables expérimentalement. Cet exercice peut d'ailleurs suggérer des expériences supplémentaires pour collecter des données cruciales afin de vérifier ou améliorer la performance du modèle [SPEAR and BOIS, 1994 ; WOODRUFF *et al.*, 1992].

EXTRAPOLATIONS ET TRANSPOSITIONS

Un des aspects attrayants des modèles physiologiques réside dans le fait qu'ils permettent, en théorie, de réaliser un certain nombre d'extrapolations. La plausibilité de ces extrapolations est sous-tendue par une hypothèse d'invariance du modèle, conférée par sa définition mécaniste.

Extrapolation inter-doses

Aux faibles niveaux d'exposition correspondant typiquement aux conditions environnementales, les processus pharmacocinétiques s'effectuent généralement à des taux directement proportionnels aux concentrations. Cependant, aux fortes doses utilisées dans les études de toxicité, ou même aux doses atteintes lors d'exposition professionnelles, de nombreux processus pharmacocinétiques, en particulier le métabolisme, ont une capacité finie et peuvent se saturer. La saturation d'un phénomène d'activation à fortes doses provoque une diminution relative du montant de métabolite actif atteignant les tissus cibles ; tandis que la saturation du phénomène de détoxification provoque une augmentation relative du montant de métabolite formé à fortes doses. Un modèle pharmacocinétique permet de prendre en compte ces non-linéarités [HOEL *et al.*, 1983 ; WHITTEMORE *et al.*, 1986]. L'extrapolation inter-dose (en particulier vers les faibles doses) est donc réalisée automatiquement avec un tel modèle, si celui-ci décrit correctement la cinétique linéaire ou non des transports et des réactions chimiques impliquées. Il convient au moins de s'assurer statistiquement que le modèle prédit correctement les observations disponibles, à forte ou faible dose.

Transposition inter-espèces

La transposition à l'humain de résultats expérimentaux observés sur des animaux est un problème essentiel en toxicologie. Historiquement, il a souvent été supposé que les résultats expérimentaux peuvent être extrapolés entre les espèces si la dose administrée est standardisée en utilisant l'une des deux métriques suivantes : poids de produit par unité de poids corporel, ou poids de produit par unité de surface corporelle par jour. Aucune de ces deux métriques n'est adéquate pour tous les composés chimiques, et la mise à l'échelle inter-espèces devrait en fait dépendre du comportement cinétique du composé étudié et de ses mécanismes de toxicité.

Avec l'apparition des modèles pharmacocinétiques physiologiques, il est devenu possible de fournir une description raisonnablement précise de la pharmacocinétique d'un composé et de ses métabolites chez la souris, le rat et l'humain, avec le même modèle [LUTZ *et al.*, 1984]. Dans le cas où un tel modèle a été validé, il n'est plus nécessaire d'extrapoler des résultats expérimentaux sur la base de la dose administrée. La dose effective au niveau du tissu cible peut être estimée en utilisant le modèle pharmacocinétique et une transposition inter-espèce peut être réalisée sur cette base [DEDRICK, 1973]. Il est généralement admis que la mesure la plus appropriée de la dose au niveau du tissu cible est le profil de concentration en fonction du temps de l'entité toxique dans le tissu cible. Cependant, il n'est pas pratique de comparer des

courbes de concentration à tous les points, et l'aire sous la courbe de l'entité toxique est souvent utilisée comme substitut [ANDERSEN, 1995].

Dans le cas où les données manquent pour valider le modèle pour une espèce particulière, la transposition inter-espèces est résolue, en théorie, par recours à des procédures de mise à l'échelle allométriques : sous l'hypothèse que la structure du modèle est raisonnable pour deux espèces ou plus, il suffit d'assigner aux paramètres des valeurs spécifiques de ces espèces pour réaliser la transposition [DAVIDSON *et al.*, 1986]. Ceci requiert évidemment une valeur physiologique ou une règle de transposition valide pour chaque paramètre. Trop souvent, cependant, les règles de transposition sont présentées et utilisées naïvement, du point de vue statistique. L'incertitude sur les coefficients de ces règles devrait toujours être prise en compte.

Extrapolation inter-voies d'administration

Les extrapolations inter-voies d'administration sont faciles à mettre en œuvre si le modèle décrit les voies concernées ; il faut cependant connaître (même avec incertitude) les valeurs des paramètres liés à la description des différentes voies.

Extrapolation inter-populations

Finalement l'extrapolation entre populations peut être accomplie si les facteurs responsables de l'hétérogénéité (par exemple, poids corporel, ventilation pulmonaire) figurent parmi la liste des paramètres du modèle. Dans ce cas, les distributions (ou les variances), obtenues pour ces paramètres à partir de petits groupes de volontaires, peuvent être changées pour refléter leur étendue dans la population cible [BOIS *et al.*, 1996].

Remerciements

Nous tenons à remercier la Fondation de France (subvention #943973), l'Association pour la Recherche sur le Cancer (subvention #1725) et l'INERIS pour leur aide financière.

BIBLIOGRAPHIE

- ANDERSEN M. E. What do we mean by... dose ? *Inhalation Toxicology*, 1995, 7 : 909-915.
- AUTON T.R., WESTHEAD D.R., WOOLLEN B.H., SCOTT R.C. and WILKS M.F. A physiologically based mathematical model of dermal absorption in man. *Human and Experimental Toxicology*, 1994, 13 : 51-60.
- BALANT L.P. and GEX-FABRY M. Physiological pharmacokinetic modelling. *Xenobiotica*, 1990, 20 : 1241-1257.

- BOIS F.Y., GELMAN A., JIANG J., MASZLE D., ZEISE L. and ALEXEEF G. Population toxicokinetics of tetrachloroethylene. *Archives of Toxicology*, 1996, 70 : 347-355.
- BOIS F.Y. and PAXMAN D. An analysis of exposure rate effects for benzene using a physiologically based pharmacokinetic model. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 1992, 15 : 122-136.
- BOIS F.Y., SMITH M. and SPEAR R.C. Mechanisms of benzene carcinogenesis : application of a physiological model of benzene pharmacokinetics and metabolism. *Toxicology Letters*, 1991, 56 : 283-298.
- BOXENBAUM H. Interspecies scaling, allometry, physiological time, and the ground plan of pharmacokinetics. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, 1982, 10 : 201-227.
- DAVIDSON I.W.F., PARKER J.C. and BELILES R.P. Biological basis for extrapolation across mammalian species. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 1986, 6 : 211-237.
- DEDRICK R.L. Animal scale-up. In *Pharmacology and Pharmacokinetics* (T. Teorell, R. L. Dedrick and P. G. Condliffe, Eds.), 1973, 117-145. Plenum Publishing Corp., New-York.
- FISEROVA-BERGEROVA V. Physiological models for pulmonary administration and elimination of inert vapors and gases. In *Modeling of Inhalation Exposure to Vapors : Uptake, Distribution, and Elimination* (F. Fiserova-Bergerova, Eds.), 1983, 73-100. CRC Press, Boca Raton, Florida.
- FISEROVA-BERGEROVA V. and DIAZ M.L. Determination and prediction of tissue-gas partition coefficients. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 1986, 58 : 75-87.
- FISEROVA-BERGEROVA V., VLACH J. and CASSADY J.C. Predictable « individual differences » in uptake and excretion of gases and lipid soluble vapour - simulation study. *British Journal of Industrial Medicine*, 1980, 37 : 42-49.
- GARGAS M.L., BURGESS R.J., VOISARD D.E., CASON G.H. and ANDERSEN M.E. Partition coefficients of low-molecular-weight volatile chemicals in various liquids and tissues. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1989, 98 : 87-99.
- GELMAN A., BOIS F.Y. and JIANG J. Physiological pharmacokinetic analysis using population modeling and informative prior distributions. *Journal of the American Statistical Association* (in press).
- GERLOWSKI L.E. and JAIN R.K. Physiologically based pharmacokinetic modeling : principles and applications. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1983, 72 : 1103-1127.
- GILLETTE J.R. Factors affecting drug metabolism. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1971, 179 : 43-66.
- HOEL D.G., KAPLAN N.L. and ANDERSON M.W. Implication of non-linear kinetics on risk estimation in carcinogenesis. *Science*, 1983, 219 : 1032-1037.
- INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION (ICRP). *Report of the Task Group on Reference Man - A Report Prepared by a Task Group of Committee 2 of the International Commission on Radiological Protection*. Pergamon Press, 1955, Oxford.
- JOHANSON G. and FILSER J.G. Experimental data from closed chamber gas uptake studies in rodents suggest lower uptake rate of chemical than calculated from literature values on alveolar ventilation. *Archives of Toxicology*, 1992, 66 : 291-295.
- LUTZ R.J., DEDRICK R.L., TUEY D., SIPES G., ANDERSON M.W. and MATTHEWS H.B. Comparison of the pharmacokinetics of several polychlorinated biphenyls in mouse, rat, dog, and monkey by means of a physiological pharmacokinetic model. *Drug Metabolism and Disposition*, 1984, 12 : 527-535.
- MANN S., DROZ P.O. and VAHTER M. A physiologically based pharmacokinetic model for arsenic exposure - II. Validation and application in humans. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1996, 140 : 471-486.
- MARTONEN T., ZHANG Z. and YANG Y. Interspecies modeling of inhaled gases. *Inhalation Toxicology*, 1995, 7 : 1125-1139.

- MEDINSKY M.A., KIMBELL J.S., MORRIS J.B., GERDE P. and OVERTON J.H. Advances in biologically based models for respiratory tract uptake of inhaled volatiles. *Fundamental and Applied Toxicology*, 1993, 20 : 265-272.
- MURPHY J.E., JANSZEN D.B. and GARGAS M.L. An *in vitro* method for determination of tissue partition coefficients of non-volatile chemicals such as 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin and estradiol. *Journal of Applied Toxicology*, 1995, 15 : 147-152.
- POULIN P. and KRISHNAN K. A tissue composition-based algorithm for predicting tissue : air partition coefficients of organic chemicals. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1996, 136 : 126-130.
- RACINE-POON A. and SMITH A.F. Population models. In *Statistical Methodology in the Pharmaceutical Sciences* (D. A. Berry, Eds.), 1990, 139-162. Marcel Dekker, Inc., New York.
- ROWLAND M. and TOZER T.N. *Clinical Pharmacokinetics : Concepts and Applications* (2nd ed.). Lea & Febiger, 1989, Philadelphia.
- SMITH A.F.M. and ROBERTS G.O. Bayesian computation via the Gibbs sampler and related Markov chain Monte Carlo methods. *Journal of the Royal Statistical Society Series B*, 1993, 55 : 3-23.
- SPEAR R. and BOIS F. Parameter variability and the interpretation of physiologically based pharmacokinetic modeling results. *Environmental Health Perspectives*, 1994, 102 (suppl. 11) : 61-66.
- STAATS D.A., FISHER J.W. and CONNOLLY R.B. Gastrointestinal absorption of xenobiotics in physiologically based pharmacokinetic models. *Drug Metabolism and Disposition*, 1991, 19 : 144-148.
- WAKEFIELD J.C. The Bayesian analysis of population pharmacokinetic models. *Journal of the American Statistical Association*, 1995, 91 : 62-75.
- WHITTEMORE A.S., GROSSER S.C. and SILVERS A. Pharmacokinetics in low dose extrapolation using animal cancer data. *Fundamental and Applied Toxicology*, 1986, 7 : 183-190.
- WILLIAMS L.R. and LEGGETT R.W. Reference values for resting blood flow to organs of man. *Clinical Physics and Physiological Measurement*, 1989, 10 : 187-217.
- WOODRUFF T. and BOIS F.Y. Optimization issues in physiological toxicokinetic modeling - A case study with benzene. *Toxicology Letters*, 1993, 69 : 181-196.
- WOODRUFF T., BOIS F. Y., AUSLANDER D. and SPEAR R. Structure and parametrization of toxicokinetic models : their impact on model predictions. *Risk Analysis*, 1992, 12 : 189-201.

Extrapoler des hautes doses aux faibles doses

Denis BARD

INTRODUCTION

La reconnaissance du potentiel dangereux d'un agent physique, chimique ou biologique, étape initiale de l'évaluation des risques, est qualitative : on conclut par exemple, à ce moment, que l'agent étudié est certainement ou probablement responsable de l'effet toxique étudié, dans l'espèce animale testée. L'étape suivante, que décrit cet article, porte sur l'établissement de la relation dose-effet (RDE) qui doit permettre d'estimer le risque de survenue d'un effet pour une dose quelconque que pourraient recevoir des individus.

Il s'agit de répondre à l'une ou l'autre des deux questions suivantes, selon que l'on se place dans une perspective normative (ou de protection) ou que l'on cherche à évaluer *post hoc* le dommage prévisible ou subi par des individus exposés à l'agent étudié :

1. Quelle est la dose en dessous de laquelle la probabilité (c'est-à-dire le risque) de survenue d'un effet est quasi nulle ? (Cas 1)
2. Quel est le risque (la probabilité) de survenue de tel effet à telle dose ? (Cas 2)

On cherche ici à estimer la probabilité, pour un *individu*, de développer une pathologie donnée lorsqu'il est exposé à un facteur de risque particulier. On admet par ailleurs que l'on s'intéresse à « l'excès de risque » attribuable à la dose en question, plutôt qu'au risque lui-même. Il existe en effet un risque « de base », ou « bruit de fond » pour de nombreuses affections, qu'il y ait ou non exposition. Le risque de cancer pour un sujet, par exemple, n'est jamais nul : il s'agit de savoir comment varie l'*excès de risque* s'il y a exposition à un produit donné. Cette notion d'excès de risque pose d'importants problèmes de méthode, qu'on ne détaillera pas ici (risques indépendants, additifs ou multiplicatifs, par exemple).

LES SOURCES DE DONNÉES UTILISABLES

Dans le meilleur des cas, on dispose d'un ensemble d'études épidémiologiques aboutissant à des conclusions convergentes, également bien conduites par des équipes dif-

férentes ou selon des protocoles différents, comportant des données dosimétriques – ou à défaut d'exposition – pour chaque sujet inclus dans l'étude. On pourra alors retenir la « meilleure estimation » du risque par unité de dose (ou d'exposition) avec son intervalle de confiance à 95 ou à 99 %, en choisissant alors soit la limite supérieure estimée du risque, soit au contraire le risque « central », selon les hypothèses que l'on préférera retenir.

Ailleurs et fréquemment, les études épidémiologiques disponibles aboutissent à des résultats divergents, certaines études conduisant à des résultats statistiquement significatifs, d'autres ne permettant pas de conclure. L'évaluateur de risque attribuera alors un risque hypothétique dérivé *des études les plus pessimistes* et de la *limite supérieure de l'intervalle de confiance* sur l'estimé du risque fourni par ces études, sans omettre bien sûr de préciser cette situation dans son analyse.

Alternativement, si l'on considère que la démarche précédente ne peut s'appliquer, par exemple en raison de la mauvaise qualité des données épidémiologiques et notamment une faible puissance statistique, ou encore en leur absence, on utilisera des données expérimentales. Ces données seront obtenues sur l'animal *in vivo* et non à partir d'expérimentations *in vitro*, à moins de bien connaître le mécanisme d'action de l'agent étudié. Les résultats obtenus devront faire l'objet d'une *transposition de l'animal à l'homme*, discutée ailleurs dans ce recueil.

Quelle que soit la source des données, elles proviennent toujours d'expositions à des doses supérieures à celles dont on veut connaître les effets, d'un point de vue décisionnel :

- *les études épidémiologiques* permettent rarement de mettre en évidence un risque relatif inférieur à 1,5 (problèmes de « puissance »). Or, on veut savoir quelle est la dose pour laquelle il n'y a pas d'excès de risque, ou un excès de risque négligeable, par rapport au risque « de base » ;
- *les études animales* font appel à des doses très élevées, afin de diminuer le nombre d'animaux nécessaires. Même si l'on s'efforce au niveau expérimental d'obtenir des données pour des doses très faibles, on ne peut aller infiniment bas dans l'échelle des doses au risque de ne rien observer et de devoir augmenter considérablement la taille des échantillons (macro-expériences).

Au final et dans tous les cas, il est nécessaire d'estimer à partir du domaine observable ce qui se passe dans le domaine du non observable.

Effets sans seuil et à seuil

Il est commode de distinguer les effets « déterministes », dont la gravité est proportionnelle à la « dose » (brûlures par exemples), des effets « stochastiques » dont la fréquence, mais non la gravité, est proportionnelle à la dose, dont le prototype est le cancer.

La cancérogenèse est un processus comportant plusieurs étapes : initiation, promotion, progression... Un agent cancérogène peut agir à une ou plusieurs étapes du processus, voire à toutes (cancérogènes « complets »). Dans le cas des cancérogènes initiateurs (mutagènes), un petit nombre d'événements au niveau moléculaire peut provoquer des changements dans une seule cellule, qui vont déclencher une prolifération cellulaire incontrôlée. Ce mécanisme est qualifié de « sans seuil », car en théorie, toute exposition à un tel agent implique une probabilité, qui peut être extrêmement faible mais non nulle, d'initier une cancérogenèse. La notion importante est que l'étape d'initiation est un processus sans seuil, c'est-à-dire qu'à n'importe quelle dose d'un initiateur (y compris les cancérogènes « complets ») si minime soit-elle, correspond un risque accru de survenue d'une altération du matériel chromosomique (mutation) et donc de cancer. Il faut garder présent à l'esprit que cette position n'est pas strictement scientifique. Un vif débat se poursuit sur la réalité biologique du processus (voir notamment [GORI GB, 1992]) et ses conséquences en termes opérationnels sur l'établissement de la RDE, notamment parce qu'il n'y a pas de consensus sur la définition exacte : s'agit-il d'une définition biologique ou statistique [COX C, 1987] ? En l'absence d'un consensus scientifique sur ce point, retenir l'hypothèse d'une absence de seuil relève plutôt d'une position de prudence pour la gestion des risques.

Inversement, il est généralement accepté qu'il existe un *seuil* de dose, en dessous duquel le risque est théoriquement nul pour les effets aigus et subaigus, y compris pour les effets reproductifs et les étapes de la cancérogenèse autres que l'initiation (effets déterministes ou « toxicité systémique » [BARNES DG, DOURSON M., 1988]). Rappelons que les cancérogènes non génotoxiques :

- ne forment pas d'adduits à l'ADN ;
- ne provoquent pas de réparation de l'ADN ;
- sont négatifs pour les tests de mutagénicité et d'altérations chromosomiques *in vitro*.

On admet que, pour ces effets déterministes, des mécanismes de réparation ou de compensation de toutes sortes sont mis en jeu aux niveaux pharmacocinétiques : l'effet toxique ne se manifeste que lorsque ces mécanismes sont débordés, donc au dessus d'un seuil propre à l'agent étudié et à l'effet toxique considéré, dans un modèle expérimental donné [BARNES DG, DOURSON M., 1988]. Par exemple, un mécanisme enzymatique de détoxification peut se trouver saturé.

Depuis quelques années, la détermination du risque microbiologique pour de faibles expositions fait l'objet de démarches superposables aux précédentes, avec application de modèles d'extrapolation de hautes à basses doses sans seuil (un seul microbe peut être le point de départ de la maladie) par opposition à la démarche prévalant jusque-là, qui considérait au moins implicitement qu'il existait un seuil de dose (la dose minimale infectante) pouvant produire une infection clinique [BARD DG, SICLET F., 1995].

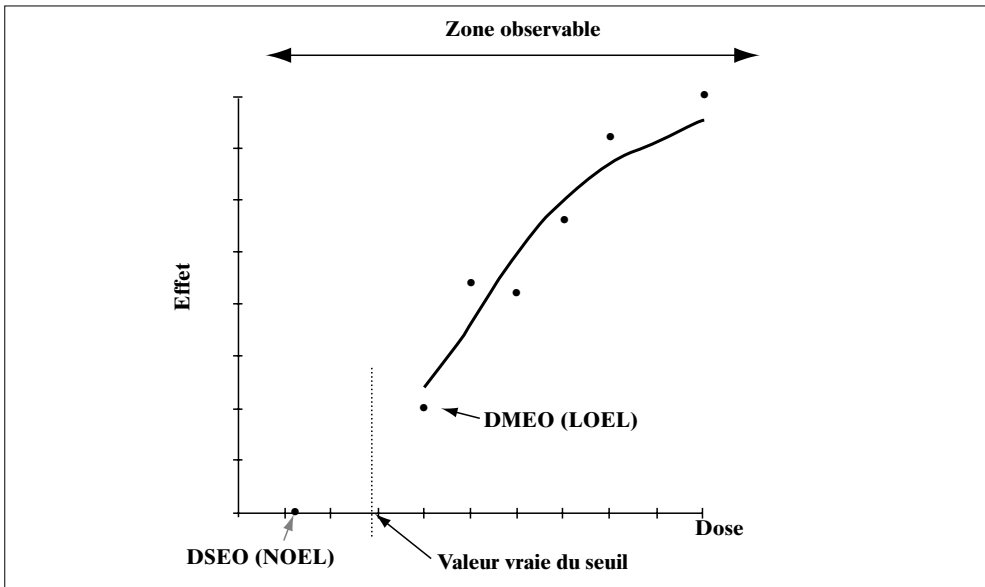
La méthode « toxicologique »

Sur cette pratique ancienne en toxicologie et santé au travail est basé l'essentiel des normes d'exposition, quelle que soit leur fonction précise et donc leur dénomination (dose journalière acceptable-DJA ou tolérable-DJT, valeur limite d'exposition-VLE selon la durée de celle-ci, etc.). Plus que d'un processus formel, elle a longtemps découlé de jugements d'expert(s), avec l'inévitable part de subjectivité que cela comporte, et, comme corollaire, des DJT proposées qui pouvaient être largement différentes, à circonstances identiques.

Les niveaux de dose (*figure 1*) que l'on prend en compte peuvent être traditionnellement de deux types, appliqués à des doses administrées tant en aigu qu'en chronique :

- le NOEL (No Observed Effect Level), traduit par Dose Sans Effet Observé (DSEO).
- le LOEL (Lowest Observed Effect Level), traduit par Dose Minimale entraînant un Effet Observé (DMEO).

Figure 1 : Extrapolation de hautes à basses doses : effets déterministes, rapports avec le domaine observable.



On notera que l'observation d'un effet aigu est beaucoup plus « évidente » et peut être plus facilement rapportée à une cause immédiate, compte-tenu du faible délai, que l'observation d'un effet chronique. Par ailleurs, rien n'empêche, sinon l'absence de données, que ces valeurs soient déterminées à partir d'études épidémiologiques.

La DMEO correspond à la plus faible dose de substance pour laquelle on constate une augmentation statistiquement ou biologiquement significative, en fréquence ou en sévérité, des effets produits chez le groupe exposé par rapport au groupe témoin.

Cette méthode est rudimentaire et prête le flanc à de nombreuses critiques : par exemple, celle de l'incertitude dans laquelle on se trouve pour déterminer si la DMEO n'aurait pas pu être plus basse encore, dans des conditions expérimentales différentes.

Dans certains cas, l'effet étudié est sans ambiguïté, comme la mortalité aiguë ; parfois, un jugement qualitatif est nécessaire, comme dans le cas d'un changement d'aspect du foie, ou d'une augmentation de son poids. CRUMP (1984) [CRUMP K.S., 1984] souligne que dans ce dernier cas, le poids du foie est une variable continue qui peut être obtenue pour chaque animal. Le poids moyen du foie dans certains groupes d'animaux exposés peut être plus élevé que dans le groupe témoin. Comme ce peut être le résultat du hasard, la DSEO retenue est la dose la plus élevée pour laquelle l'augmentation de poids du foie n'est pas statistiquement significative. Cependant, une telle démarche peut apparaître arbitraire quand la relation dose-réponse est très progressive avec recouvrement des plages de doses où la réponse n'est pas statistiquement significative.

La DSEO doit être l'une des doses expérimentales ; sa valeur dépend du protocole utilisé (l'espacement des doses par exemple) et de la puissance de l'expérimentation, c'est-à-dire le nombre d'animaux et de groupes de doses. Lorsque plusieurs jeux de données fournissant une DSEO sont disponibles, on choisira la plus élevée. En principe, plus l'étude porte sur des sujets nombreux, plus la DSEO sera petite. CRUMP [CRUMP K.S., 1984] propose l'exemple suivant : on suppose que dans une étude comportant 100 rats par groupe de dose, la teneur en graisse hépatique est de 15,1 g dans le groupe témoin, et de 18,4 g dans un groupe traité, avec un écart-type de 10,0 g dans chaque groupe. L'emploi du test de Student donnera dans ce cas une différence significative entre les deux groupes. Si l'on avait utilisé seulement 25 animaux par groupe, la différence ne serait plus significative. On obtiendrait donc une DSEO pour l'étude la plus petite mais pas pour la plus importante.

CRUMP [CRUMP K.S., 1984] souligne que la DSEO est basée sur des critères purement qualitatifs (observe-t-on ou non un effet ?). Une quantité d'information importante est perdue par exemple l'allure (la pente) de la relation dose-effet, ce qui a pour conséquence l'établissement de DSEO inadéquates [DAVIS J.M., SVENDSGAARD D.J., 1990].

CRUMP [CRUMP K.S., 1984] et d'autres [CLEWELL H.J., ANDERSEN M.E., 1989] ont proposé une méthode alternative à l'estimation des DMEO ou DSEO, qui semble avoir à présent la faveur de l'US.EPA. Des modèles mathématiques très voisins de ceux, présentés et discutés plus loin, proposés pour l'extrapolation de haute à basse

dose pour les effets sans seuil, sont employés pour les données discrètes et continues. Ces modèles sont biologiquement plausibles, lorsque leur adéquation aux données est trouvée satisfaisante, car ils sont appliqués au domaine des doses expérimentales. Ces auteurs proposent d'utiliser la limite inférieure de l'intervalle de confiance statistique sur la dose (dose « repère » ou *benchmark dose*) correspondant à une faible augmentation d'effet (excès de risque de 10 %), par rapport à leur survenue spontanée chez les animaux témoins, au lieu de la DSEO. Il n'est donc pas nécessaire de disposer de cette dernière. La méthode permet de raisonner directement en termes de probabilité de survenue d'un effet. Elle n'élimine pas la nécessité de transposer d'une espèce à l'homme. Elle offre l'avantage de permettre des estimations quantitatives du risque (EQR), contrairement à la méthode toxicologique.

Les « facteurs d'incertitude »

Pour obtenir une dose journalière tolérable à partir d'une DMEO ou d'une DSEO, on divise l'une ou l'autre de ces valeurs par une série de « facteurs d'incertitude » (FI). Ce terme est proposé, au moins outre-Atlantique, à la place des termes de « facteur de sécurité » ou « marge de sécurité » [BARNES D.G., DOURSON M., 1988]. On dispose plus souvent d'une DMEO que d'une DSEO pour des raisons évidentes. Pour estimer cette dernière, on appliquera alors un facteur d'incertitude (FI), le plus souvent un facteur 10, à la DMEO.

Les incertitudes, sur un plan qualitatif, portent essentiellement sur les rapports entre la sensibilité de l'espèce animale testée et celle de l'espèce humaine, en prenant en considération le fait que certains groupes humains peuvent être plus sensibles que d'autres.

Le FI intra-espèce retenu est généralement de 10. Il permet la prise en compte de la variabilité de nombreux processus biologiques et de « l'incertitude expérimentale ».

Un autre facteur de correction (inter-espèces) suppose que l'espèce humaine est 10 fois plus sensible que l'espèce animale sur laquelle on a réalisé l'expérimentation.

Dans cette approche, il n'est fait aucune hypothèse sur la distribution des tolérances, ou des seuils, selon les individus. La possibilité que des sujets allergiques puissent présenter une hypersensibilité, où les doses déclenchantes sont particulièrement faibles (plusieurs ordres de grandeur en dessous de la DSEO), n'est pas prise en considération dans ce cas.

On construit ainsi un « facteur de sécurité » de 1 000 à partir d'une DMEO et de 100 à partir d'une DSEO. Dans la pratique, sauf approche standardisée comme celle de l'US. EPA, des facteurs de sécurité variables sont appliqués.

Dans certains cas, l'absence de données fiables est telle que le gestionnaire, sur la base de l'appréciation de l'évaluateur de risque, proposera l'adjonction d'un facteur

d'incertitude supplémentaire. Un autre aspect qui peut amener à proposer un FI est le fait d'utiliser des données aiguës pour traiter un problème chronique. Ce dernier FI peut alors s'adjoindre aux précédents.

Au final, l'Agence américaine de Protection de l'Environnement (US.EPA) [BARNES D.G., DOURSON M., 1988] propose l'emploi d'une « dose de référence » (DR) opérationnelle, obtenue à partir d'une DSEO ou d'une dose repère que divisent les facteurs d'incertitude et un éventuel « facteur de modification » (FM) correspondant à un jugement d'expert(s) sur l'intégralité des données :

$$DR = DSEO \text{ ou Dose repère} / (FI \times FM)$$

Les auteurs soulignent que cette DR est une estimation, dans un domaine d'incertitude qui peut couvrir un ordre de grandeur, d'une exposition quotidienne vraisemblablement sans risque appréciable de survenue d'effet néfaste dans une vie entière, et ce pour les populations humaines, y compris les groupes les plus sensibles.

Sur le plan de la gestion du risque, la DR représente la référence en dessous de laquelle, ni sur le plan de l'urgence, ni sur le plan réglementaire, il n'y a en principe de raison d'intervenir, sans garantie qu'il n'y ait aucun risque. Au-dessus de la DR, et plus on la dépasse, le risque est théoriquement plus grand et interviennent alors les éléments mis en lumière lors de l'étape d'estimation de l'exposition dans l'évaluation du risque.

Cette démarche empirique s'est révélée acceptable sur le plan de la santé publique, de l'avis de nombre de spécialistes. On ne peut cependant exclure que certains groupes ou individus, peu nombreux et par conséquent non repérés, n'aient pas été protégés, en raison d'une sensibilité particulière.

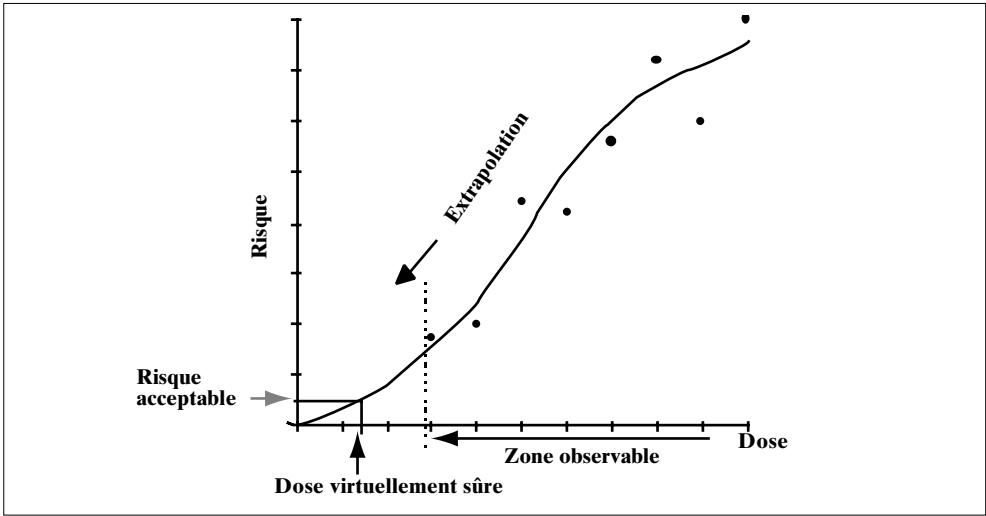
L'approche probabiliste

Appliquée essentiellement aux effets stochastiques, cette approche (*figure 2*) postule que, dans une population, il existe une distribution des probabilités de « réponse » à chacune des doses. C'est à ce propos que l'on a introduit initialement la notion d'évaluation quantitative du risque (EQR). Il s'agit d'obtenir une dose virtuellement sûre (DVS), qui est la dose correspondant à un *excès de risque* « acceptable », soit :

$$\pi = P(d_0) - P(0)$$

où $P(d)$ représente la probabilité d'une réponse à la dose d , P le niveau de risque « acceptable » ou fixé pour déterminer la Dose Virtuellement Sûre, d_0 , qui lui correspond, et $P(0)$ la probabilité de réponse à dose nulle.

Figure 2 : Extrapolation de haute à basse dose : effets stochastiques, rapports avec le domaine observable



Parmi les modèles probabilistes utilisés en évaluation du risque cancérigène, on peut distinguer trois grands types, la droite de régression, les modèles purement statistiques et les modèles basés sur des hypothèses biologiques, dits « mécanistes » prenant en compte ou non le délai d'apparition de la pathologie étudiée ou incorporant des éléments pharmacocinétiques... Ils ont fait l'objet d'une revue critique par JOHANNSEN (1990) [JOHANNSEN F.R., 1990]. Dans le domaine du risque microbiologique sont utilisés des modèles très similaires [BARD D., SICLET F., 1995]. Ils sont tous de la forme :

$$P(d) = F[\alpha + \beta(d)]$$

où $P(d)$ est la probabilité d'apparition d'un effet à la dose (d), α et β des paramètres à estimer à partir des données.

La droite de régression

C'est le modèle le plus simple. Le problème qu'il pose est qu'en extrapolant vers les très fortes doses, on peut obtenir un risque supérieur à 1.

Les modèles statistiques

Les modèles purement statistiques (log probit, logit, Weibull) trouvent des applications dans des domaines très variés. Ils reposent sur l'hypothèse que chaque individu de la population étudiée possède une tolérance propre au composé toxique. Toute dose inférieure au seuil de tolérance pour un individu donné ne produira pas d'effet [BOIS F., VASSEUR P., 1984 ; KREWSKI D., VAN RYSIN J., 1981].

Modèles mécanistes

Ces modèles reposent sur les hypothèses suivantes :

- une simple cellule suffit à déclencher le mécanisme de cancérisation,
- une réponse positive au niveau cellulaire est le résultat de la survenue aléatoire de un ou plusieurs événements. [ARMITAGE P., 1982 ; PARK C.N. SNEERD, 1983].

Deux types de modèles, « Multi-hit » et Multi-étapes (*multistage*) sont considérés selon que ces événements peuvent ou non intervenir dans un ordre quelconque. L'EPA américaine utilise systématiquement, dans l'évaluation du risque cancérigène à faible dose, un modèle (« mécanique ») comportant des hypothèses biologiques appelé multi-étapes linéarisé (*linearized multistage*). Il s'écrit :

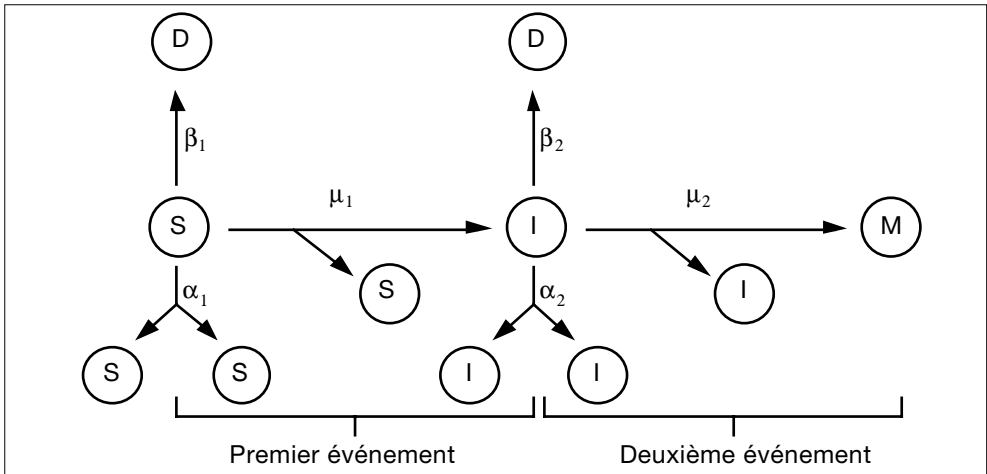
$$P(d) = 1 - e^{-\sum_{i=1}^k \beta_i d^i} \quad (\beta_i \geq 0)$$

Contrairement au modèle multihit, où les lésions (« coups ») peuvent survenir dans n'importe quel ordre, le modèle multi-étapes suppose un ordre déterminé de survenue dans le temps d'événements.

Le modèle de Moolgavkar-Venzon-Knudson (MVK) adapte et simplifie le précédent, dans un sens plus vraisemblable sur le plan biologique, en accord avec les observations expérimentales. Il est basé sur l'hypothèse que l'activation d'oncogènes (ou l'inactivation d'anti-oncogènes) est le processus général de la transformation maligne, en deux étapes, initiation et promotion. La première étape aboutit à la formation d'un clone de cellules « initiées ». La deuxième étape est la perte de contrôle de la croissance. Toutes les cellules contiennent des gènes spécifiques au tissu en cause capables de coder des facteurs de régulation de la croissance et de la différenciation. Lorsque ceux-ci font l'objet d'une mutation, le contrôle est perdu. Le modèle a aussi pour avantage de permettre l'incorporation de paramètres pharmacocinétiques. Il permet en outre l'utilisation de données de tests à court terme, donc beaucoup plus rapides et meilleur marché que les essais de cancérogenèse portant sur l'animal entier. L'inconvénient majeur de ce modèle est que l'ensemble des données nécessaires à sa mise en œuvre sont rarement disponibles.

Les modèles quels qu'ils soient s'ajustent en règle générale de manière satisfaisante aux données du domaine observable. L'exemple utilisé dans la *figure 4* est celui du risque de survenue d'une méningo-encéphalite mortelle lié à l'exposition aux amibes libres (non parasitaires) *Naegleria fowleri*, par exemple au cours d'une baignade. Ces protozoaires prolifèrent dans les eaux douces réchauffées naturellement ou à la suite de l'activité industrielle [BARD D., SICLET F., 1995]. Il s'agit donc ici du risque lié à de faibles doses de micro-organismes, mais des courbes analogues sont courantes

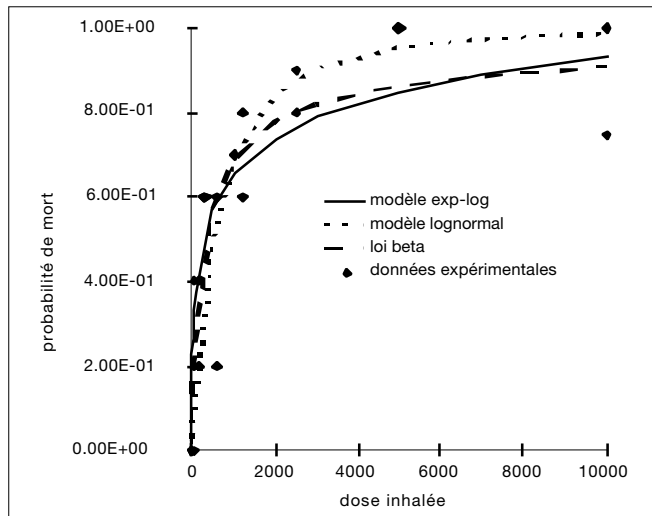
Figure 3 : Le modèle de cancérogénèse de Moolgavkar, Knudson et Venzon



Source : MOOLGAVKAR, 1988.

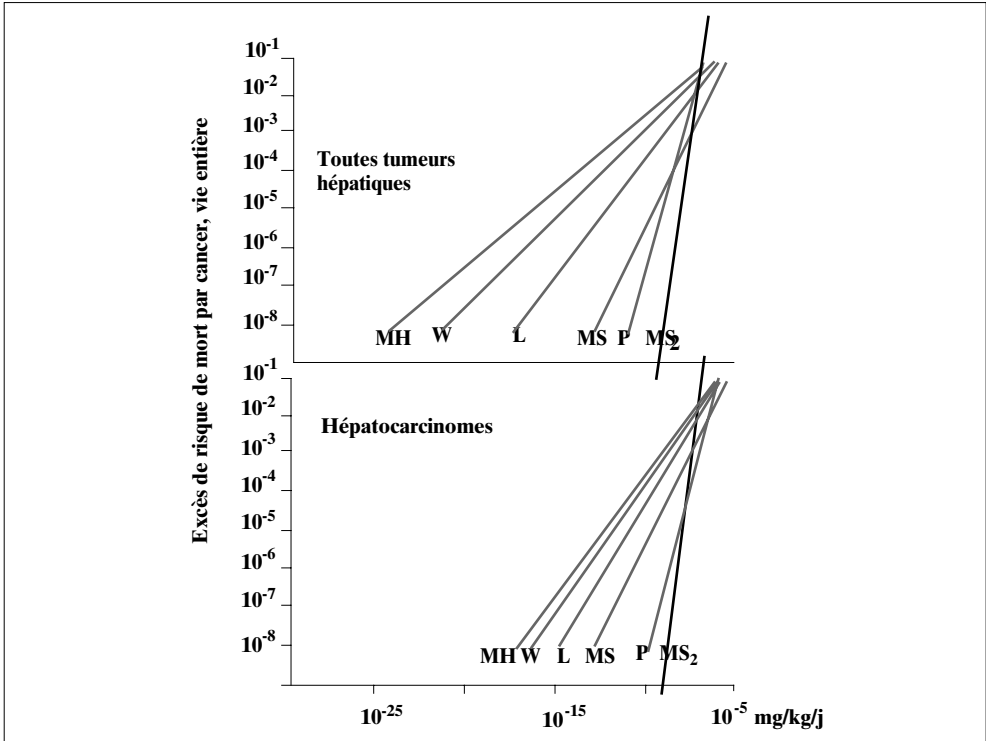
S : cellules souches normales ; **I** : cellules intermédiaires ; **D** : cellules mortes ou différenciées ; **M** : cellules malignes ; α_1 : taux (par cellule/an) de division cellulaire des cellules normales ; β_1 : taux (par cellule/an) de mort ou de différenciation de cellules normales ; μ_1 : taux (par cellule/an) de division en une cellule normale et une cellule intermédiaire ; α_2, β_2, μ_2 sont définis de la même façon. Le taux de mutation par division cellulaire pour les cellules normales et intermédiaires est donné par $\mu_1/(\alpha_1 + \mu_1)$ et $\mu_2/(\alpha_2 + \mu_2)$, respectivement. Ce taux doit être compris comme le taux effectif de mutation, c'est-à-dire qu'il prend en compte les défenses de l'hôte comme le système immunitaire, qui peuvent détruire une cellule maligne. Les cellules intermédiaires ont un léger avantage prolifératif sur leurs voisins en raison de la perte de contrôle de la division cellulaire. Le rôle essentiel des promoteurs est d'accroître cet avantage, c'est-à-dire augmenter $\alpha_2 - \beta_2$.

Figure 4. Risque de décès par méningo-encéphalite d'animaux d'expérience après inhalation d'amibes libres *N. fowleri* : application de différents modèles.



Source : BARD & SICLET, 1995.

Figure 5 : Application de différents modèles à un même jeu de données de cancérogénèse chez le rat, après application de 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-*p*-dioxine (TCDD).



Source : LONGSTRETH & HUSHON, 1983.

Abréviation des dénominations des modèles. MH : multihit ; W : Weibull ; L : logit ; P : probit ; MS : multistage ; MS₂ : multistage appliqué au jeu de données moins un groupe de dose, le plus élevé (pour assurer une meilleure adéquation du modèle aux données expérimentales).

pour les agents cancérogènes. En revanche, l'estimation du risque à faible dose peut varier de plusieurs ordres de grandeur (figure 5).

Le principal inconvénient de l'EQR est la justification du choix d'un modèle particulier. La validation épidémiologique des résultats obtenus est le plus souvent hors d'atteinte, dans la mesure où les expositions et les risques sont très faibles. D'autre part, contrairement à la méthode toxicologique, cette méthode est relativement complexe à mettre en œuvre et à expliquer. Son principal avantage est de permettre de comparer des risques d'origine différente, ce qui est intéressant en termes décisionnels.

Conclusion

L'un des problèmes essentiels à prendre en compte dans cette étape de l'évaluation de risques est celui du *type d'effet* que l'on va considérer dans l'estimation du risque.

En toute rigueur, il conviendrait de préciser « effet défavorable », ou « adverse ». Les effets en question peuvent être soit des cancers, soit des malformations congénitales, soit des atteintes fœtotoxiques, soit des atteintes générales ou de systèmes particuliers, soit encore de simples effets métaboliques. Dans ce dernier cas, il est en général impossible d'affirmer qu'un effet observé est sans danger potentiel. Par exemple, le premier effet de la TCDD est de mettre en route le système enzymatique MFO. Dans l'ignorance du mode d'action de la molécule, on ne sait pas dire à l'heure actuelle si cet effet est seulement défavorable, « neutre », ou au contraire entraîne un certain degré de protection.

D'autre part, on peut observer dans certains cas qu'une exposition à un agent donné puisse produire un effet sans signification défavorable, voire même bénéfique, effet appelé « hormésis » [DAVIS J.M., SVENDSGAARD D.J., 1990]. Dans ces cas, il s'agit bien de définir le niveau le plus faible entraînant un effet défavorable, et non une simple DSEO. La réalité de tels phénomènes est bien établie, notamment en nutrition. Ainsi, certains métaux constituent autant de micronutriments essentiels, ce qui signifie qu'un apport insuffisant provoquera un syndrome de carence. Par contre, ils peuvent entraîner des effets toxiques divers à haute dose.

Un autre aspect essentiel est celui de la présentation des estimations. En ce qui concerne les EQR, il est souhaitable de présenter à la fois les estimations au maximum de vraisemblance et les limites des intervalles de confiance : bornes inférieure de la dose à risque fixé et supérieure du risque à dose donnée. Dans ces conditions, l'utilisateur final de l'évaluation de risque – le décideur, mais aussi le public – peut connaître l'incertitude qui s'attache à l'EQR.

BIBLIOGRAPHIE

- ARMITAGE P. Multistage models of carcinogenesis. *Environ Health Perspect*, 1985, 63 : 195-201.
- ARMITAGE P. The assessment of low-dose carcinogenicity. *Biometrics*, 1982, Suppl : current topics in biostatistics and epidemiology : 119-139.
- BARD D., SICLET F. *Amibes libres et santé publique*. Editions de l'ENSP, Rennes, France et Electricité de France, Paris, France, 1995.
- BARNES D.G., DOURSON M. Reference dose (RfD) : description and use in health risk assessments. *Regulat. Toxicol. Pharmacol.*, 1988, 8 (4) : 471-486.
- BOIS F., VASSEUR P. *Modèles établis dans le cadre de l'extrapolation à l'homme de données expérimentales*. Synthèse bibliographique. Laboratoire de Toxicologie, Centre des Sciences de l'Environnement, Université de Metz. Metz, France, 1984.
- CLEWELL H.J., ANDERSEN M.E. Biologically motivated models for chemical risk assessment. *Health, Phys*, 1989, 57 (suppl 1) : 129-137.
- COX C. Threshold dose-response models in toxicology. *Biometrics*, 1987, 43 : 511-523.

- CRUMP K.S. A new method for determining allowable daily intakes. *Fund. Appl. Toxicol.*, 1984, 4 : 854-871.
- CRUMP K.S. Dose response problems in carcinogenesis. *Biometrics*, 1979, 35 : 157-167.
- CRUMP K.S., HOEL D.G., LANGLEY C.H., PETO R. Fundamental carcinogenic processes and their implications for low dose risk assessment. *Cancer Res.*, 1976, 36 : 2973-2979.
- DAVIS J.M., SVENDSGAARD D.J. U-shaped dose-response curves : their occurrence and implication for risk assessment. *J. Toxicol. Environ. Health*, 1990, 30 : 71-83.
- FARBER E. The multistep nature of cancer development. *Cancer. Res.*, 1984, 44 : 4217-4223.
- GORI G.B. Cancer risk assessment : the science that is not. *Regul Toxicol Pharmacol*, 1992, 16 : 10-20.
- JOHANNSEN F.R. Risk assessment of carcinogenic and noncarcinogenic chemicals. *CRC Crit. Rev. Toxicol.*, 1990, 20 (5) : 341-367.
- KREWSKI D., VAN RYZIN J. Dose response models for quantal response toxicity data. In : CSORGO M., DAWSON D.A., RAO J.N.K., SALEM A.K. eds. *Statistics and related topics*. Amsterdam : North-Holland, 1981, 201-231.
- LONGSTRETH J.D., HUSHON J.M. Risk assessment for 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD). In : Tucker RE, Young AL, Gray AP, eds. *Human and environmental risks of chlorinated dioxins and related compounds*. New York : Plenum Press, 1983, 639-666.
- MOOLGAVKAR S.H. Biologically motivated two-stage model for cancer risk assessment. *Toxicol. Lett.*, 1988, 43 : 139-150.
- PARK C.N., SNEE R.D. Issues in quantitative risk assessment : state of the art for carcinogenesis. *Fund. Appl. Toxicol.*, 1983, 3 : 320-333.

Potentiel dangereux des dioxines et exposition humaine

DENIS BARD

Les polychlorodibenzo-*p*-dioxines (PCDD), et au premier rang, la célèbre « dioxine de Seveso », la 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-*p*-dioxine, sont produites dans une grande variété de processus, naturels ou non, impliquant du chlore, du carbone, de l'oxygène et de la chaleur. Elles sont présentes partout dans l'environnement. Elles y sont associées à d'autres molécules structurellement très proches, les chlorodibenzofuranes (PCDF), produites dans les mêmes circonstances, et les polychlorobiphényles (PCB), qui sont essentiellement d'origine industrielle. Les PCB sont connus en France sous le nom de marque de « Pylalène ».

A la parenté de structure chimique de ces molécules, que l'on regroupera ici sous le terme « d'hydrocarbures aromatiques polycycliques chlorés » (HAPC), correspond une communauté d'effets observés en toxicologie.

POTENTIEL DANGEREUX DES HAPC

Cancérogénicité des HAPC

Etudes épidémiologiques

De très nombreux types de cancers ont été associés au moins une fois à l'exposition au moins supposée aux HAPC (nasopharynx, estomac, rein, peau, testicule, ovaire, thyroïde, sein). Quatre catégories de cancers sont retrouvées plus fréquemment, les cancers du foie et broncho-pulmonaires, les sarcomes des tissus mous, les lymphomes non-hodgkiniens. Cependant, les associations entre exposition aux HAPC et ces cancers sont inconstantes. Dans les études les plus récentes et les mieux conduites, il apparaît fréquemment mais non systématiquement une relation exposition-effet significative, en particulier à forte exposition et lorsque le temps de latence depuis la première exposition s'allonge. Si l'on retient un effet cancérogène des HAPC chez l'homme, comme l'a conclu récemment le Centre International de Recherches sur le Cancer, on doit conclure que ce sont des cancérogènes de faible puissance. D'autre part, l'hétérogénéité des sites de cancer observés d'une étude à l'autre est cohérente avec l'hypothèse que les HAPC sont des promoteurs non spécifiques de la cancérogenèse.

Etudes expérimentales

Les HAPC sont sans aucun doute des cancérogènes puissants chez l'animal, mais ne sont pas mutagènes. Par conséquent, leur cancérogénicité serait liée à leur action promotrice.

Etudes sur la reproduction

De très nombreuses études épidémiologiques ont été conduites sur le sujet avec ici encore des résultats discordants. Les sites de malformations rapportés sont d'une grande hétérogénéité. Les PCDF sont des fœtotoxiques prouvés, tandis qu'il reste possible qu'un tel effet puisse être attribué aux PCB. Des altérations du développement psychomoteur des nouveau-nés après exposition prénatale ou périnatale aux HAPC ont été observés, à doses fortes ou relativement fortes. Certaines publications indiquent que ces effets pourraient également survenir chez la fraction du public ordinaire la plus exposée, mais la littérature est relativement contradictoire sur ce point.

Chez l'animal, les HAPC sont sans aucun doute tératogènes (ils provoquent des fentes palatines, des hydronéphroses et des reins polykystiques) et fœtotoxiques (abortifs notamment). Ils peuvent être responsables d'une baisse de la fertilité, accroître le risque d'endométriose chez des primates et altérer la qualité du sperme chez le rongeur.

Autres effets

Chez l'homme, l'effet aigu le mieux démontré, imputable aux HAPC, est l'acné chlorique ou chloracné, qui survient à forte ou très forte exposition. Les altérations du système enzymatique sont démontrées. Les effets des HAPC sur le système immunitaire semblent probables, ainsi qu'une atteinte neurologique, un risque de porphyrie, et une atteinte du métabolisme lipidique. Les conséquences attendues, par exemple une sensibilité accrue aux infections, ne sont pas démontrées. Les mêmes effets sont observés chez l'animal, ainsi que d'autres manifestations toxiques très variées.

EXPOSITION HUMAINE AUX HAPC

Les circonstances d'exposition des populations humaines aux HAPC peuvent avoir été professionnelles, lors de la production volontaire ou involontaire de ces produits, résulter d'accidents de production ou de contaminations involontaires avec pour effet, dans les deux cas, une exposition de populations non professionnelles, comme à Seveso (Italie), Times Beach (Missouri, Etats-Unis), Yusho (Japon), YuCheng (Taïwan) ; ou encore résulter de l'exposition habituelle liée à l'emploi de produits tels que phénoxy-herbicides, chlorophénols...contaminés par les PCDD/F, ou à l'utilisation des PCB. Une circonstance d'exposition particulière est l'épandage massif de défoliants contaminés par les PCDD/PCDF lors de la seconde guerre du Vietnam.

Les HAPC sont des composés stables et résistants à la dégradation chimique, biologique et physique. Ils sont par ailleurs lipophiles. Ces caractéristiques expliquent leur accumulation dans les chaînes alimentaires. D'autre part, la tension de vapeur des HAPC est faible, et la contribution de l'inhalation de ces molécules à l'exposition des populations est minime. On estime en effet que l'exposition humaine en population générale se fait à 90 % au moins par l'alimentation, à distance des sources particulières de ces composés. Les niveaux d'exposition du public aux HAPC en « équivalent-dioxine » sont de 2-4 pg/kg/j. Bien entendu, la situation est différente en cas d'exposition professionnelle. Dans les environs d'une installation productrice de HAPC, on s'attend à ce que la contribution de celle-ci à l'exposition des populations soit en règle générale insignifiante, sauf dans le cas peu probable où des individus consommeraient des quantités très importantes d'aliments d'origine animale (viande, laitages) produits sur place.

RELATIONS EXPOSITION-EFFET

L'absence de potentiel mutagène des HAPC conduit à admettre que ce sont des cancérogènes « à seuil ». On s'attend en principe à l'existence de seuils pour les autres effets toxiques, qui ont pour caractéristique commune de survenir à relativement forte dose. Trois exceptions préoccupantes sont les troubles du développement psychomoteur, l'endométriose et l'altération de la qualité du sperme qui s'observent à des doses très faibles. Le tableau I présente les doses minimales effectives observées pour les principaux effets évoqués. Les doses journalières tolérables (DJT) en sont déduites par application d'un facteur « d'incertitude » ou de « sécurité » global de 1000. On peut constater que l'application d'un tel facteur de sécurité amène à des DJT de l'ordre de, voire inférieures à, l'exposition du public...

Tableau I : Doses minimales efficaces de 2,3,7,8-TCDD observées chez l'animal pour divers effets

Effet	Espèce	DMEO ^a (ng/kg/j)	Dose journalière tolérable ^b (pg/kg/j)
Cancérogénicité	Rat femelle	100	100
Promotion de la cancérogenèse	Rat femelle	6	6
Tératogénicité	Rat	100 ^c	100
Fœtotoxicité	Rat	10 ^c	10
Immunotoxicité	Singe ouistiti	0,3 ^d	0,3
Susceptibilité aux infections virales	Souris	10	10
Endométriose	Singe macaque	0,144	0,144
Atteinte de la spermatogenèse ^e	Rat	64	64
Induction enzymatique (CYP1A2)	Rat femelle	3,5	3,5

^a DMEO : dose minimale efficace observée ;

^b application d'un « facteur de sécurité » de 1000 ;

^c Effet observé dans les 2^e et 3^e générations après l'exposition ;

^d en injection unique ;

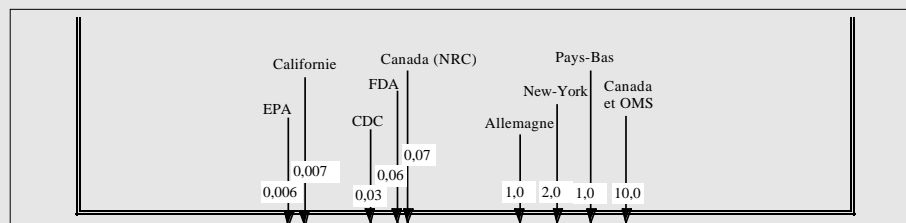
^e dose orale unique chez la mère pendant la gestation.

Conclusion

Dans les pays industrialisés particulièrement, l'ensemble de la population est quotidiennement exposée à de faibles quantités de HAPC. Aux niveaux courants d'exposition des populations, les risques d'atteintes du système de reproduction (endométriose) et du développement psychomoteur des enfants, ainsi que la promotion de la cancérogenèse, sont les plus préoccupants, bien que leur réalité ne soit pas démontrée. Le risque d'atteinte du système immunitaire, théoriquement possible au vu des données expérimentales, ne peut être évalué à ce stade de la connaissance scientifique sur les HAPC et des méthodes d'investigation disponibles.

Pour la gestion du risque, certaines agences américaines considèrent que les HAPC sont des cancérogènes « complets » agissant sans seuil., bien que non mutagènes. Elles appliquent un modèle d'extrapolation de haute à basse dose et en déduisent une « dose journalière tolérable » correspondant à un excès de risque de cancer sur la vie entière de 10⁻⁶. En revanche, l'Organisation Mondiale de la Santé retient une approche « toxicologique » par application de facteurs de « sécurité » à la dose expérimentale pour laquelle il n'est pas observé d'effet cancérogène ou reproductif (voir figure 1).

Figure 1 : Les doses journalières tolérables proposées par différents Etats ou organismes pour les HAPC (pg/kg/j).



EPA : US Environmental Protection Agency ; NRC : National Research Council (Canada) ; CDC : Centers for Disease Control (Etats-Unis) ; FDA : Food & Drug Administration (Etats-Unis) ; OMS : Organisation Mondiale de la Santé. Les méthodes appliquées varient, extrapolation vers les très faibles doses à partir de modèles mathématiques comme le modèle multi-étapes linéarisé pour l'EPA par exemple, ou application de « facteurs de sécurité » pour l'OMS.

Évaluer l'exposition : un élément clef du processus d'évaluation des risques

ANDRÉ CIOLELLA ⁽¹⁾

L'évaluation de l'exposition est une des trois phases analytiques du paradigme de l'évaluation des risques défini par l'Académie des Sciences des Etats-Unis en 1983. Elle contribue aussi aux deux autres phases, l'identification des dangers, via les enquêtes épidémiologiques, et la relation dose-effet, via la notion de dose, elle est également un élément de décision pour caractériser le risque. L'évaluation de l'exposition vise à déterminer les populations susceptibles d'être exposées à un agent, à identifier les voies par lesquelles se fait cette exposition et à estimer les doses reçues en fonction du niveau, de la durée et de l'occurrence de cette exposition. 3 méthodes sont utilisées pour évaluer l'exposition :

- 1. la méthode directe (mesures au point de contact)*
- 2. la méthode indirecte (analyse de microenvironnements et utilisation de scénarios pour évaluer l'exposition totale)*
- 3. la reconstitution de l'exposition (à partir d'indicateurs biologiques). Évaluer l'exposition suppose de déterminer des facteurs d'exposition caractéristiques des populations enquêtées et de développer des enquêtes auprès des populations en utilisant les 3 types de méthodes. Les enquêtes de ce type menées aux Etats-Unis, notamment celle du type TEAM (Total Exposure Assessment Methodology) ont ainsi mis en évidence l'importance de l'influence de l'activité des individus sur leur exposition. A l'échelle française, il apparaît nécessaire de mieux connaître les facteurs d'exposition caractéristiques de la population nationale et de développer des enquêtes sur l'exposition auprès d'échantillons représentatifs de populations, s'appuyant sur des déterminations de l'activité, des mesures d'exposition individuelle et de prélèvements biologiques.*

L'EXPOSITION DANS LE PROCESSUS D'ÉVALUATION DES RISQUES

L'évaluation de l'exposition est une des quatre phases du processus d'évaluation des risques défini par l'Académie des Sciences des USA (1993) mais elle est aussi un élément de décision de la phase synthétique de caractérisation des risques et un élément

(1) INERIS, BP 2, 60550 Verneuil-en-Halatte.

constitutif des deux autres phases analytiques : l'identification des dangers et la relation dose-effet. La première s'appuie sur l'étude des relations structure-activité, sur les données issues de l'expérimentation (*in vitro* et *in vivo*) et sur les données humaines (études de cas et enquêtes épidémiologiques). Par principe, l'objet d'une enquête épidémiologique à visée étiologique, qu'elle soit de type cas-témoins ou de cohorte, est de déterminer l'influence de l'exposition sur la survenue d'un effet. Améliorer la connaissance de l'exposition conditionne donc pour partie les progrès de l'épidémiologie, car des erreurs de classification dans l'exposition se traduisent généralement par une perte de puissance. DOSEMECI (1996) montre, par exemple, que dans le cas d'une prévalence d'exposition de 15 % (type enquête cas-témoins) ou de 85 % (type enquête de cohorte), une erreur de classification de 30 %, dans un sens ou dans un autre, induit une diminution d'un risque relatif (RR) vrai de 4 à 2. Une telle perte de puissance peut être suffisante pour passer du domaine de la significativité à celui de la non-significativité. SARACCI (1996) considère qu'il s'agit là d'une « nouvelle frontière » de l'épidémiologie.

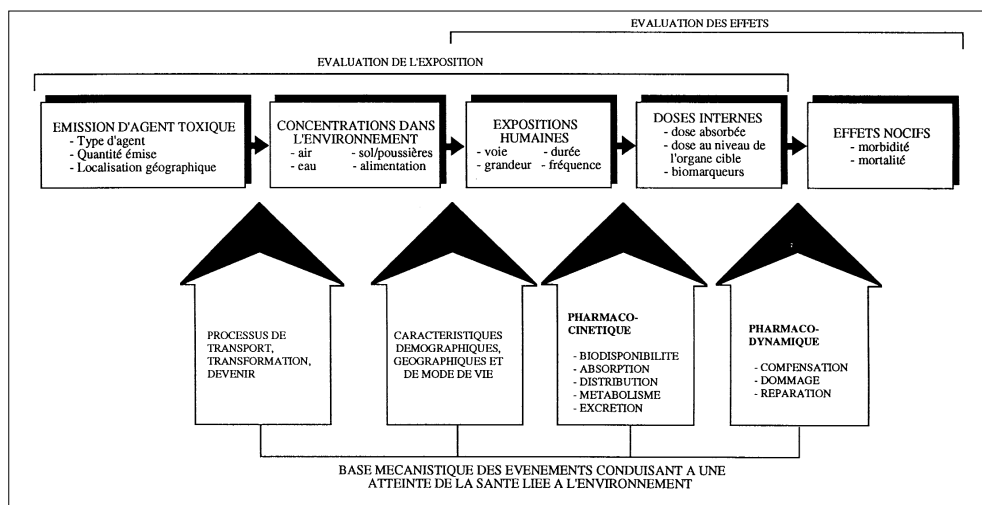
La seconde phase analytique (« la relation dose-effet ») permet d'extrapoler à l'homme les données acquises au plan expérimental chez l'animal le plus souvent à doses élevées. Cette phase suppose de caractériser ce qu'est la dose (voir § 2.2).

Evaluer l'exposition

Définition

SEXTON (1992) a proposé un schéma synthétisant le lien entre les différentes étapes de la chaîne de Santé Environnementale et l'évaluation des risques (figure 1). Ce schéma montre que l'évaluation de l'exposition peut se décomposer en 3 phases :

Figure 1 : Paradigme de la santé environnementale (SEXTON, 1992)



- relation entre émission et concentration environnementale,
- relation entre concentration environnementale et dose appliquée,
- relation entre dose appliquée et dose au niveau de l'organe cible. Cette dernière phase est commune avec la phase relation dose-effet.

La définition de l'Académie des Sciences des Etats-Unis exprime bien l'ampleur de ce que recouvre cette conception nouvelle de l'évaluation de l'exposition :

« L'évaluation de l'exposition vise à déterminer les populations susceptibles d'être exposées à un agent, à identifier les voies par lesquelles se fait cette exposition et à estimer les doses reçues en fonction du niveau, de la durée et de l'occurrence de cette exposition ».

Evaluer l'exposition ne se résume donc pas, comme on le concevait dans les années 50 et 60, à un problème de détermination analytique dans une optique de contrôle ou, plus récemment dans les années 70 et 80, à l'étude de la relation entre les sources d'émission et la concentration dans les milieux. Son objet apparaît plus large, ce qui en fait un domaine de recherche à part entière dont les progrès conditionnent les progrès en santé environnementale.

Concepts

La ligne directrice de l'US.EPA publiée en 1986 et révisée en 1992 fournit une présentation des concepts et définitions utilisés pour évaluer l'exposition. L'Union Européenne s'en est inspirée pour publier son guide technique accompagnant les règlements relatifs à l'évaluation des risques présentés par les substances chimiques nouvelles et existantes (1993).

Exposition

L'exposition d'un individu à une substance chimique se définit comme le contact de cette substance avec son enveloppe externe. L'évaluation de l'exposition est l'évaluation qualitative ou quantitative de ce contact. Elle décrit l'intensité, la fréquence et la durée de ce contact. Elle évalue :

- la vitesse à laquelle la substance traverse cette enveloppe externe (par pénétration ou absorption),
- la voie de franchissement (cutanée, orale, respiratoire),
- la quantité qui a traversé l'enveloppe externe (la dose),
- la quantité absorbée (dose interne).

L'exposition sur une période de temps peut être représentée par le profil de la concentration en fonction du temps. L'aire sous la courbe représente la grandeur de l'exposition exprimée en unités de concentration par unités de temps.

$$E = \int_{t_1}^{t_2} C(t) dt$$

On peut exprimer l'exposition d'une population sous forme d'un histogramme ou d'une courbe de distribution.

Pénétration et absorption

On distingue deux processus majeurs par lesquels une substance peut franchir la barrière séparant l'extérieur de l'intérieur du corps :

- la pénétration (« intake ») désigne l'entrée *via* un milieu support (l'air, l'eau, la nourriture). La substance pénètre dans l'organisme avec le milieu, via la bouche ou le nez. Le taux (ou vitesse) de pénétration (taux d'ingestion ou taux d'inhalation) est la quantité de ce milieu support traversant l'enveloppe externe par unité de temps. Celle-ci est exprimée en m³/h (air), en l/j (eau) ou en kg/j (alimentation).
- l'absorption (« uptake ») implique un passage *via* la peau ou un autre tissu exposé (œil, poumon, tractus gastro-intestinal). Le milieu qui contient la substance chimique ne pénètre pas dans l'organisme. Le transfert se fait par diffusion. L'absorption dépend du gradient de concentration, de la perméabilité de la barrière et d'autres facteurs. L'absorption peut être exprimée comme une fonction de la concentration, du coefficient de perméabilité et de la surface exposée.

Dose

Définitions

On distingue plusieurs types de doses :

- la **dose appliquée** est la dose disponible pour l'absorption au niveau de la peau, du poumon, du tractus gastro-intestinal.
- la **dose potentielle** est la quantité de substance ingérée, inhalée ou appliquée sur la peau. Elle équivaut à la dose administrée au niveau expérimental. Les deux notions « dose appliquée » et « dose potentielle » sont souvent confondues en première approximation, faute de données spécifiques.
- la **dose interne** est la dose absorbée ayant franchi une barrière biologique et disponible pour une interaction avec les récepteurs biologiques.

- la **dose délivrée** est la quantité de substance disponible pour l'interaction avec un organe ou une cellule. Ces aspects sont simplement évoqués car développés par ailleurs par BOIS (1997).

Les doses sont souvent exprimées en quantité de substance, soit par unité de temps (mg/j), soit par unité de temps et de poids (mg/kg/j). L'exposition est décrite par la concentration et le temps alors que la dose est décrite par la quantité et le temps.

Pénétration

Dans le cas de la pénétration, la dose potentielle se calcule ainsi :

$$D_{\text{pot}} = \int_{t_1}^{t_2} C(t) \text{ TP}(t) dt$$

C = concentration ; TP = taux de pénétration ; DE = durée d'exposition.

$D_{\text{pot}} = C \times \text{TP} \times \text{DE}$ si C et TP peuvent être considérés comme constants.

La dose potentielle totale sera alors la sommation pour différents événements pour lesquels C et TP sont constants :

$$D_{\text{pot}} = \sum_i C_i \text{ TP}_i \text{ DE}_i$$

On peut en déduire une dose potentielle journalière (DPJ) (ou sur la durée de vie, DPDV) :

$$\text{DPJ} = (C \times \text{TP} \times \text{DE}) / (\text{PC} \times \text{TM ou DV})$$

PC = poids corporel ; TM = temps moyen pendant laquelle la dose est estimée (ou DV = durée de vie).

La dose interne se déduit de la dose potentielle :

$$D_{\text{int}} = D_{\text{pot}} \times \text{FA} \quad \text{FA} = \text{fraction d'absorption (ou taux d'absorption)}$$

Exemple : l'utilisation d'une peinture à l'eau contenant 0,5 % de méthyl glycol pour peindre un plafond de 20 m² induit une concentration de 300 mg/m³ dans la zone de respiration évaluée à 2 m³. Un adulte moyen respire 1,25 m³/h en activité légère et pèse 70 kg. L'opération durant 4 heures et le taux de renouvellement d'air étant de une fois par heure, la dose potentielle par inhalation sera :

$$\text{DPJ} = 300 \times 5/4/70 = 5,4 \text{ mg/kg}$$

Le taux d'absorption étant de 70 %, la dose interne sera :

$$\text{DIJ} = 0,7 \times \text{DPJ} = 3,8 \text{ mg/kg}$$

Si l'individu exposé est un peintre professionnel, l'exposition sera calculée sur 8 h par jour et 5 jours par semaine, ce qui donne une dose interne journalière sur une semaine de :

$$DIJ = 15 \times 2 \times 5/7 = 5,4 \text{ mg/kg}$$

Absorption

Dans le cas de l'absorption, la dose interne se calcule ainsi :

$$D_{int} = \int_{t_1}^{t_2} C(t) K_p S(t) dt$$

C = concentration ; K_p = Coefficient de pénétration ; S = Surface exposée

$D_{int} = C \times K_p \times S \times DE$ si C, K_p et S peuvent être considérés comme constants pendant une Durée d'Exposition, DE.

On peut calculer également une dose interne journalière DIJ (ou sur une durée de vie, DIDV) :

$$DIJ \text{ (ou DIDV)} = (C \times K_p \times S \times DE)/(PC \times TM \text{ ou DV})$$

PC = poids corporel TM = temps moyen pendant lequel la dose est estimée (ou DV = durée de vie).

Exemple : le coefficient de pénétration cutanée du méthyl glycol est 2,8 mg/cm²/h. La surface des mains et avant-bras est estimée par l'EPA à 2 000 cm². Si on retient une fraction de 1/4 de la peau souillée par une peinture à 0,5 % de MG, la dose interne sur 4 h sera pour un adulte moyen de 70 kg :

$$D_{int} = 0,005 \times 2,8 \times 2000 \times 4/4/70 = 0,4 \text{ mg/kg.}$$

Approches de la quantification de l'exposition

3 méthodes sont utilisables. Leur emploi dépend de la spécificité de la substance que l'on veut mesurer, et des moyens disponibles :

- mesure de l'exposition au point de contact

C'est la méthode dite directe. Cela correspond à l'utilisation de préleveurs individuels, actifs ou passifs, aux prélèvements de fractions de nourriture et d'eau consommées par un individu ou encore à des prélèvements sur la peau.

- utilisation de scénarios d'exposition

C'est la méthode dite indirecte. Elle consiste à caractériser la concentration de la substance chimique et le temps de contact séparément. Le plus souvent, on évaluera l'ex-

position par segments de temps et de lieu, en faisant l'hypothèse que la concentration est constante dans chaque microenvironnement. On essaiera dans la mesure du possible de la mesurer, mais on peut, à défaut, l'évaluer en fonction des caractéristiques physico-chimiques de la substance considérée. L'exposition totale sera calculée en sommant les concentrations mesurées dans les différents microenvironnements. Les outils de cette méthode sont les réseaux de mesure à poste fixe, les mesures aux sources d'émission (cheminées, effluents, lixiviats...), les mesures dans des prélèvements de nourriture, notamment de poissons, d'eau de boisson (pour la recherche de métaux lourds ou des pesticides par ex.), ainsi que dans les produits de consommation, les mesures dans des microenvironnements particuliers comme l'air d'une cuisine ou d'un intérieur d'automobile..., les mesures dans les sols.

– reconstruction de la dose interne

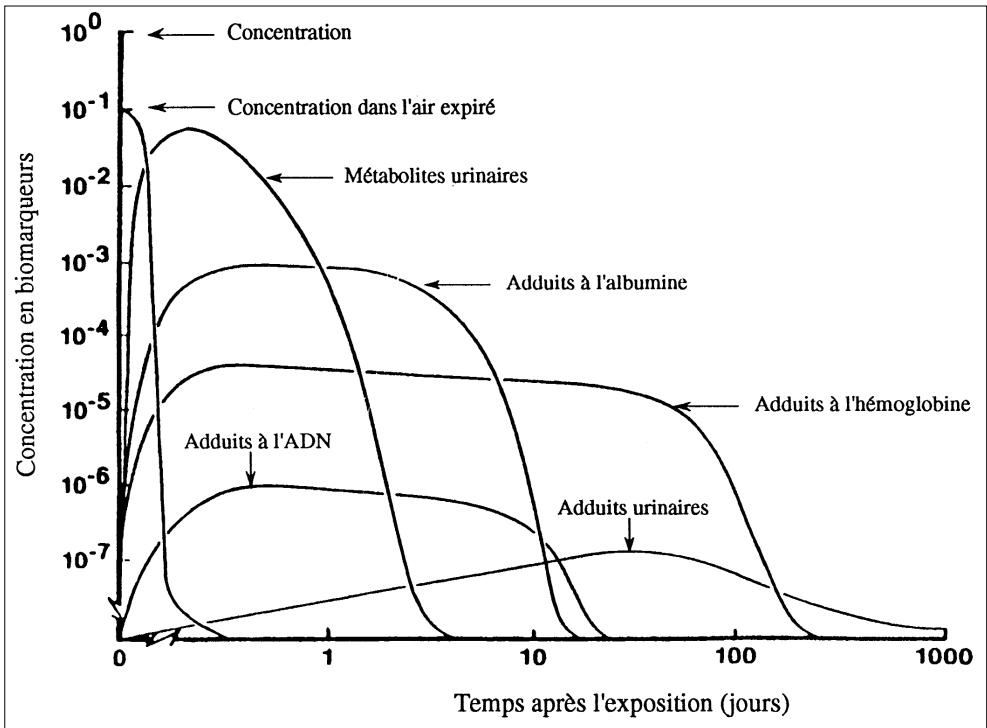
L'exposition peut être mesurée après qu'elle se soit produite. Cela revient à utiliser principalement des biomarqueurs, pour lesquels la relation avec l'exposition est déjà connue. On utilise les mesures dans l'air expiré (pour les COV, l'éthanol...), le sang (pour les métaux lourds, les pesticides, les solvants organiques), les tissus adipeux et le lait maternel (mesures de PCB, de dioxines et tous composés lipophiles), les ongles et cheveux (pour les métaux lourds) et l'urine (pour les solvants). Cette méthode permet d'intégrer l'exposition sur une période variant de 1 à plus de 100 jours selon la nature des substances et des indicateurs biologiques considérés (HENDERSON, 1992) (*Figure 2*).

Les facteurs d'exposition

Pour pouvoir évaluer les expositions et en déduire les doses, il est nécessaire de disposer de données caractérisant la population du point de vue de ses paramètres physiologiques, de sa consommation et de son activité. L'US.EPA a publié en août 1996 une version révisée d'un premier document publié en 1989 et intitulé « Exposure factors handbook ». Le *tableau 1* donne une synthèse des principales recommandations pour la population américaine qui illustre bien le type de données nécessaires pour pouvoir mener une évaluation globale de l'exposition d'une population dans toute sa diversité. Ces données s'appuient sur des enquêtes auprès de la population. Pour chaque facteur d'exposition, ce guide fournit, dans la mesure du possible, la valeur moyenne et la distribution de ce facteur, ceci dans le but de pouvoir caractériser l'exposition maximale vraisemblable.

L'OMS (1994) et la CIPR (Commission Internationale de Protection contre les Rayonnements ionisants) (1974) ont également publié des listes de valeurs applicables au niveau mondial, mais beaucoup moins complètes.

Figure 2 : Evolution de la concentration en biomarqueurs en fonction du temps après une exposition unique (HENDERSON, 1992)



Relation Exposition/Dose et Risque (voir BARD, 1997 pour un développement plus complet)

L'information sur l'exposition ou la dose est souvent combinée avec la relation exposition-effet (ou dose-effet) pour estimer le risque, c'est-à-dire la probabilité d'occurrence d'un effet nocif. La connaissance de l'exposition (ou de la dose) doit permettre d'estimer le risque au niveau de l'individu et de la population. Cela passe par l'utilisation de plusieurs façons de décrire le risque.

Pour les cancérogènes, on admet qu'il n'y a pas de seuil de sécurité. On estime donc une probabilité de risque en référence à un seuil de risque dit *de minimis*. Celui-ci a été fixé à 10^{-6} aux Etats-Unis pour les évaluations de risque en population générale, ce qui signifie qu'on admet, pour un million de personnes exposées en continu pendant une vie entière, comme risque acceptable, un excès de 1 décès survenant sur la même période de temps. On définira pour une substance cancérogène un excès de risque unitaire (ERU), correspondant à l'excès de décès par cancer occasionné par une exposition continue à la concentration de $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ sur une vie entière d'une population de un million de personnes.

Tableau 1 : Principaux facteurs d'exposition recommandés par l'US EPA (1996)

FACTEUR D'EXPOSITION	RECOMMANDATIONS	
Taux d'inhalation	Enfants < 1an	4,5 m3/j
	Enfants 1-12 ans	8,7 m3/j
	Adultes femmes	11,3 m3/j
	Adultes hommes	15,2 m3/j
	Données disponibles par type d'activité (repos, légère, modérée, lourde) par âge et sexe.	
Ingestion de sol	Enfants	100mg/j moyenne 400 mg/j maximum
	Enfant (pica)	10 g/j
	Adulte	50 mg/j
Adhérence du sol	Données disponibles par activités et parties du corps	
Poids corporel	71,8 kg	
Surface corporelle	Données par sexe, âge et parties du corps	
Douche/Bain	Temps de douche	8 mn/j moyenne 12 mn/j 95 ^e percentile
	Temps de bain	20 mn/événement moyenne 45 mn/ " 90 ^e percent.
	Fréquence	1 événement/j
Piscine	Fréquence	1 événement/mois
	Durée	60 mn/événement médiane 180 mn/événement 90 ^e percent
Temps de séjour à l'intérieur	Enfant (3-11 ans)	19h/j (semaine) 17 h/j (week ends)
	Adultes (12 ans et plus)	21 h/j
	Résidentiel	16,4 h/j
Temps de séjour à l'extérieur	Enfants (3- 11 ans)	5 h/j (semaine) 7h/j (week-ends)
	Adultes	1,5 h/j
	Résidentiel	2h/j
Consommation d'eau de boisson	21 ml/kg	moyenne
	34 ml/kg	90 ^e percentile
Consommation de fruits	3,4 g/kg/j	moyenne
	12,4 g/kg/j	95 ^e percentile
	Données disponibles pour chaque type de fruits	
Consommation de légumes	4,3 g/kg/j	moyenne
	10 g/kg/j	95 ^e percentile
	Données disponibles pour chaque type de légumes	
Consommation de viande	2,1 g/kg/j	moyenne
	5,1 g/kg/j	95 ^e percentile

Suite

FACTEUR D'EXPOSITION	RECOMMANDATIONS	
Consommation de produits laitiers	8,0 g/kg/j 29,7 g/kg/j	moyenne 95 ^e percentile
	Données disponibles pour chaque type de produits laitiers	
Consommation de lait maternel	742 ml/j 1033 ml/j	moyenne maximum
Consommation de poissons	Population générale	
	20,1 g/j (tous poissons)	moyenne
	13,5 g/j (poissons de mer)	moyenne
	6,6 g/j (poissons d'eau douce)	moyenne
	Pêcheurs (poissons de mer)	
	2-7 g/j	(poissons, hors crustacés)
	Pêcheurs (poissons d'eau douce)	
	8g/j	moyenne
	25 g/j	95 ^e percentile
	Population amérindienne	
	70 g/j	moyenne
	170 g/j	95 ^e percentile
Production de nourriture maison	Fruits	
	2,7 g/kg/j	moyenne
	11,1 g/kg/j	95 ^e percentile
	Légumes	
	2,1 g/kg	moyenne
	7,5 g/kg/j	95 ^e percentile
	Viandes	
	2,2 g/kg/j	moyenne
	6,8 g/kg/j	95 ^e percentile
	Produits laitiers	
	14 g/kg/j	moyenne
	44 g/kg/j	95 ^e percentile
	Données disponibles pour chaque type de nourriture	

Pour les substances non cancérogènes, on admet qu'il y a un seuil d'effet. On détermine une Dose de Référence (DRf) ou une Concentration de Référence (CRf), généralement à partir des données animales, en appliquant un certain nombre de facteurs de sécurité à la DSENO, Dose Sans Effet Nocif Observé correspondant au NOAEL anglo-saxon (« No Observed Adverse Effect Level »). Les facteurs de sécurité classiquement retenus correspondent à :

- 10 pour extrapoler de l'animal à l'homme,
- 10 pour tenir compte de la variabilité au sein de l'espèce humaine.

L'Organisation Mondiale de la Santé préconise un facteur supplémentaire pour certains types d'effet comme l'effet tératogène ou l'effet cancérogène. Quand on ne dis-

pose pas de DSENO, mais de DMENO, Dose Minimale induisant un Effet Nocif Observé correspondant au LOAEL anglo-saxon (« Low Observed Adverse Effect Level »), on applique généralement un facteur supplémentaire de 10. D'autres facteurs de sécurité supplémentaires peuvent être préconisés pour tenir compte des susceptibilités particulières liées à l'âge (enfant, personnes âgées) ou à l'état de santé (obésité, asthmatiques) ainsi que de la qualité des études. Les questions que pose la caractérisation du risque induisent en retour des questions sur l'évaluation de l'exposition.

Risque pour l'individu

Les questions clefs pour le gestionnaire de risque peuvent être résumées ainsi :

- Est-ce que les individus à risque ont bien été étudiés ?
- Quel est le niveau de risque pour les personnes les plus exposées ? Cette question a souvent été posée sous la forme du « worst case exposure », c'est-à-dire l'évaluation du cas extrême. Elle a soulevé beaucoup de polémiques, car elle a conduit parfois à des évaluations parfois caricaturales. L'US.EPA préfère aujourd'hui évaluer la distribution du risque et déterminer le risque pour l'individu au 90^e percentile et pour l'individu exposé de façon maximale (IEM). La distribution peut provenir de simulations du type Monte Carlo, c'est-à-dire de tirages aléatoires d'une valeur dans la distribution de chacun des paramètres. L'EPA retient comme risque cancérigène acceptable pour l'IEM la valeur de 10^{-4} .
- Qui sont ces personnes ? Que font elles ? Où vivent-elles ?
- Est-ce que les personnes les plus susceptibles ont été identifiées ?
- Quel est le risque de l'individu moyen ?

Risque pour la population

La question clef du gestionnaire de risque est : combien de cas peuvent être attendus sur une période de temps donné ?

Celle-ci se décline en 3 modes (SEXTON, 1995) :

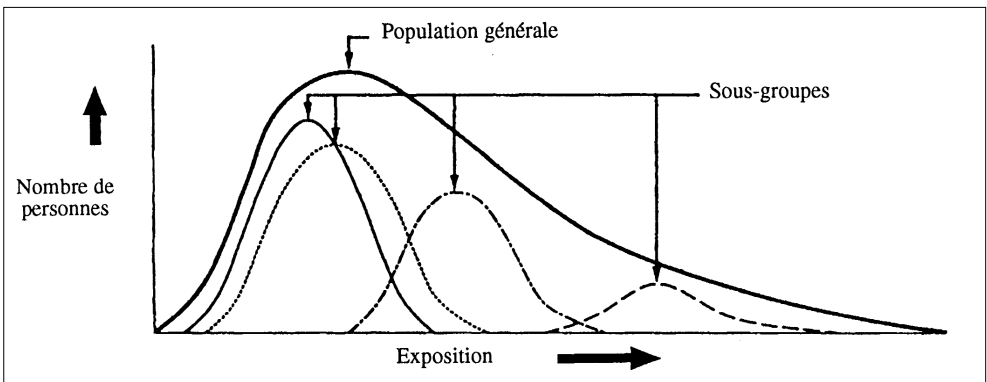
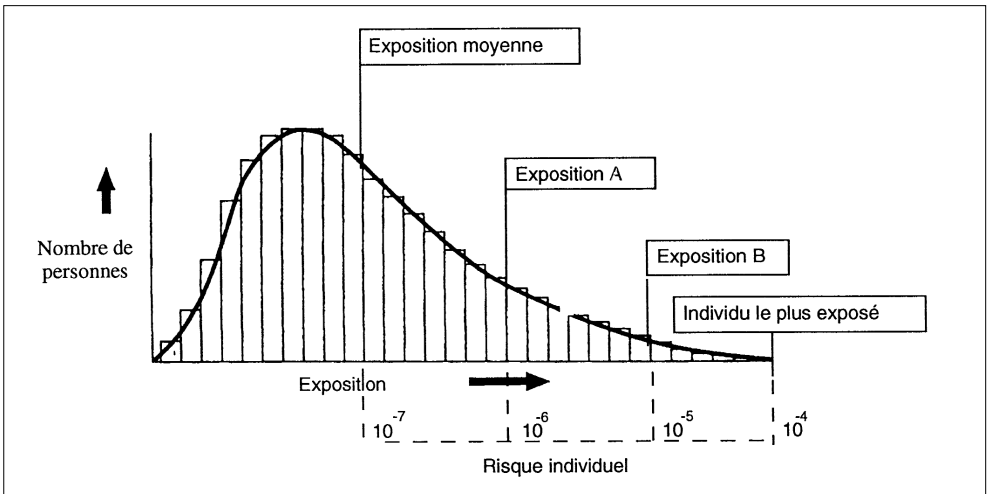
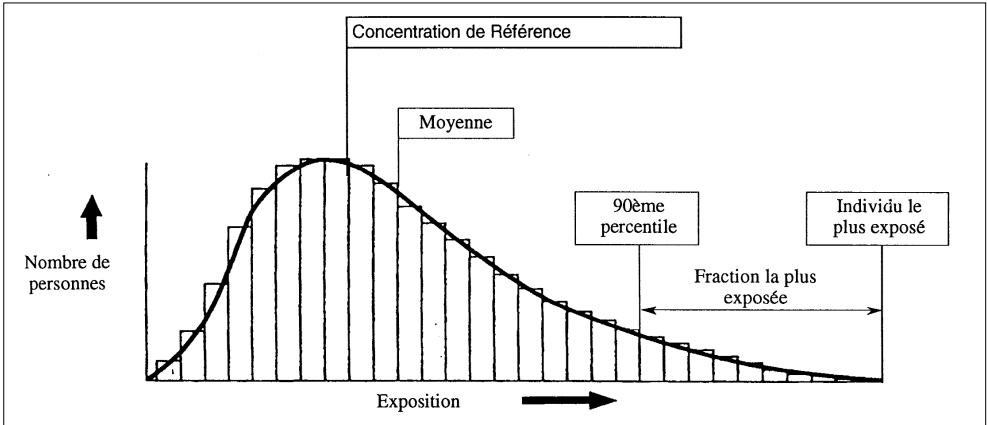
- Pour les non-cancérigènes, quelle est la fraction de la population susceptible d'être exposée à un niveau supérieure à la DRf (ou la CRf) ? (*figure 3a*).
- Pour les cancérigènes, combien de personnes sont à un risque supérieur à 10^{-6} , 10^{-5} ou tout autre risque ? (*figure 3b*)
- Quel est le risque pour des sous-groupes particuliers ? (*figure 3c*)

Figure 3 : Exemples d'une distribution de l'exposition (SEXTON, 1995)

a) d'une population à un toxique systémique

b) d'une population à un cancérogène

c) dans une population générale et dans ses sous-groupes



Cette question est importante, car elle oblige à examiner l'exposition de certaines catégories de population qui peuvent être plus particulièrement à risque mais dont la taille fait qu'elles seraient en quelque sorte noyées dans une évaluation ne prenant en considération que la population dans son ensemble. Le cas le plus fréquemment examiné est celui des pêcheurs à la ligne ou des minorités ethniques qui consomment leur propre pêche et sont donc plus susceptibles que l'ensemble de la population d'être exposés aux contaminants des poissons. Ces sous-groupes peuvent être aussi une catégorie de population présentant une déficience particulière (asthmatiques en cas d'exposition à l'ozone par ex.) ou ayant un volume respiratoire plus élevé que la moyenne en raison de leur activité (ouvriers du bâtiment, joggers...) ou de leur physiologie (femmes enceintes).

La question de l'évaluation des risques pour l'enfant est apparue ces dernières années comme une question de plus en plus importante. L'enfant n'est, en effet, pas un petit adulte. Il a une activité plus importante et un temps de séjour plus élevé à l'extérieur, d'où une plus grande exposition à des polluants comme l'ozone ou le benzène. Sa physiologie le rend plus sensible à certains types de polluants. Il absorbe par exemple 50 % du plomb qu'il ingère contre 10 % chez l'adulte. La barrière hématoencéphalique étant perméable jusqu'à l'âge de 3 ans, il est plus sensible à l'action neurotoxique de ce métal, à la fois pour des raisons physiologiques et d'activité.

Exemples :

Effets non-cancérogènes :

Le méthyl glycol (MG) induit des effets tératogènes. La DSENO par inhalation est 3 mg/kg d'où on peut déduire une DRf de 0,03 mg/kg si on applique des facteurs de sécurité de 100 (ou de 0,003 mg/kg si on applique des facteurs de sécurité de 1 000). S'agissant d'effets sur le développement, la DRf est définie sur une base quotidienne. L'exposition du consommateur lors de l'utilisation d'une peinture à 0,5 % de MG sur un plafond est estimée à 3,8 mg/kg due à la pénétration par la voie respiratoire à laquelle s'ajoute 0,4 mg/kg due à la pénétration cutanée soit une exposition globale de 4,2 mg/kg très supérieure aux doses de référence. On peut estimer l'exposition maximale en estimant la dose reçue pour un travail fenêtres fermées. Dans ce cas, la dose est de 14,8 mg/kg. Quel que soit le scénario, la dose est très supérieure à la DRf. Le risque pour l'individu exposé doit donc être considéré comme non négligeable.

Effets cancérogènes :

Le benzène est un cancérogène pour l'homme. Sur la base des données épidémiologiques, un ERU (Excès de Risque Unitaire) de 6×10^{-6} a été calculé par l'OMS (1996) ce qui correspond à un excès de 6 cas de leucémies pour une population de

1 million de personnes exposées pendant une vie entière à une concentration de $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$. L'exposition moyenne de la population urbaine française, soit 43,9 millions de personnes, est estimée à $8 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

L'excès de risque de leucémies est de $8 \times 43,9 \times 10^6 \times 6 \times 10^{-6}/70 = 30$ cas par an ou 2 100 cas sur 70 ans. Le risque pour un individu moyen lié à l'exposition via l'air extérieur est donc de $4,8 \times 10^{-5}$. Sur la base des enquêtes menées dans plusieurs pays, l'exposition totale est au moins 2 fois l'exposition liée à l'air extérieur. Le risque total pour un individu non fumeur peut donc être estimé être de l'ordre de 10^{-4} . Pour un fumeur moyen, fumant 13,4 cigarettes par jour contenant $48 \mu\text{g}$ de benzène par cigarette, le risque total est de l'ordre de 3×10^{-4} .

Stratégies d'évaluation de l'exposition

La stratégie dépend bien évidemment des buts poursuivis, notamment des types d'effets recherchés. Si, par exemple, on se préoccupe des risques pour le développement, il est nécessaire de considérer les expositions quotidiennes. On considère, en effet, qu'une dose unique peut induire des effets nocifs sur le développement si elle est appliquée à une période sensible. Les études sur la relation pollution atmosphérique/atteinte respiratoire ont montré que des fluctuations quotidiennes en polluants comme l'ozone ou les oxydes d'azote pouvaient induire des effets décalés de 2 à 3 jours. Par contre, à l'opposé, on considère en matière de risque cancérigène, que c'est la dose totale accumulée qui compte. Dans ce cas, on cherchera à évaluer l'exposition sur une longue période à l'aide d'indicateurs biologiques (mesures dans les tissus adipeux par ex.).

Le choix de la stratégie va dépendre des moyens disponibles pour faire cette évaluation de l'exposition. La méthode la moins onéreuse est celle des scénarios et des microenvironnements, puisqu'elle s'appuie sur des données déjà acquises. C'est la méthode préconisée par l'Union Européenne pour évaluer les risques liés aux substances nouvelles avant de les mettre sur le marché. Bien évidemment, elle peut aussi être utilisée pour les substances existantes. Elle permet de connaître l'ordre de grandeur d'une exposition.

Pour évaluer de façon plus précise l'exposition de la population, il est nécessaire de pouvoir mener des enquêtes auprès d'un échantillon de population tiré au sort. La stratégie de prélèvement est une partie importante de l'évaluation de l'exposition. Où prélever ? Quand prélever ? Combien d'échantillons ? Avec quelle fréquence ? sont des questions essentielles pour s'assurer de la représentativité de l'échantillon, mais ce sont aussi des questions majeures pour définir une stratégie de contrôle. La réponse à ces questions reste encore très empirique et gouvernée par des considérations de coûts. Cet aspect fait l'objet de recherches importantes (Wallace, 1994). La nature du milieu conditionne également la réponse à ces questions, pour lesquelles

un certain nombre de guides ont été publiés, notamment par l'US.EPA par types de milieux (eaux souterraines, eaux de surface, sols, déchets...) (cités dans EPA, 1992).

Un certain nombre d'études menées auprès d'échantillons de populations tirés au sort ont été réalisées aux Etats-Unis au cours des 2 dernières décennies (*tableau 2*). Ces études ont permis d'apprécier l'exposition et l'imprégnation de la population américaine à un certain nombre de toxiques. Parmi ces enquêtes, les enquêtes TEAM (Total Exposure Assessment Methodology) ont eu, plus particulièrement, un grand retentissement (Ott, 1990). Pendant 10 ans, plusieurs campagnes ont été organisées pour certains groupes de substances. Pour les COV, 600 personnes représentatives de 600 000 ont fait l'objet des investigations suivantes : recherche de 25 substances dans l'air extérieur, l'air intérieur, dans l'eau et dans des prélèvements individuels réalisés sur la journée. Des mesures ont également été effectuées dans l'air expiré. Un programme du même type a été mené pour les pesticides, pour l'oxyde de carbone et pour les particules. La conclusion majeure de ce programme est que l'exposition individuelle est systématiquement (de 2 à 5 fois selon les polluants) plus élevée que la concentration mesurée dans l'air extérieur (*tableau 3*) et que l'activité joue un rôle essentiel dans l'exposition des individus (WALLACE, 1993).

Tableau 2 : Campagnes nationales de surveillance aux Etats-Unis

Enviromental Radiation Ambient Monitoring System (ERASM)
National Air Monitoring Stations (NAMS)
National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)
National Human Adipose Tissue Survey (NHATS)
National Human Milk Monitoring Program
National Pesticide Survey (NPS)
National Organics Monitoring Survey (NOMS)
National Residential Radon Survey
State and Local Air Monitoring Stations (SLAMS)
Total Exposure Assessment Methodology (TEAM)
Total Diet Study (TDS) - MARKET BASKET STUDY

**Tableau 3 : Bilan des enquêtes TEAM (Total Exposure Assessment Methodology)
Influence de l'activité sur l'exposition individuelle**

	Exp. Personnelles	Air extérieur
Valeurs médianes	× 2 à 5	1
Valeurs extrêmes	× 5 à 70	1
Benzène – Hiver	28 µg/m ³	10 µg/m ³
– Eté	20 µg/m ³	5 µg/m ³
PM10	150 µg/m ³	95 µg/m ³
Pesticides	80-99 %	

Ces conclusions apparaissent très importantes car elles amènent à remettre en cause la stratégie de réduction des pollutions mise en œuvre au début des réglementations de protection de l'environnement, basées sur la pollution dans l'air extérieur et sur la réduction des émissions au niveau des seules sources fixes. Les émissions des sources mobiles sont, par exemple dans le cas du benzène, beaucoup plus importantes. Il apparaît que l'exposition intérieure est à prendre en considération beaucoup plus que cela n'a été le cas jusqu'à présent, car la population passe en moyenne 90 % de son temps dans des locaux. L'activité des individus est un facteur déterminant de leur exposition, au premier rang le tabagisme, mais aussi l'exposition aux produits domestiques, comme les pesticides ménagers. En résumé, le résultat des enquêtes TEAM plaide pour une approche basée plus sur le risque que sur la source. Ces études sont poursuivies aujourd'hui dans le cadre d'un vaste programme baptisé NHEXAS (National Human EXposure Assessment Survey). Dans le cadre de ce programme, il est prévu pour une fraction tirée au sort de la population, de mesurer dans son environnement et dans un certain nombre de prélèvements biologiques, 28 métaux, 25 COV et 4 pesticides et de croiser ces données d'exposition avec les caractères sociodémographiques de cette population, ses activités et ses caractéristiques d'habitations (SEXTON, 1995).

L'enquête SUMER réalisée en France par le ministère du Travail en 1994 avec le concours de plusieurs centaines de médecins du travail auprès d'un échantillon de salariés tirés au sort a permis de mieux connaître l'exposition aux facteurs de risque professionnels. Cette enquête a notamment montré qu'environ 1 million de salariés sont exposés à des substances cancérigènes et plus largement de mieux connaître l'exposition spécifique à tel ou tel facteur de risque. Elle montre qu'il serait possible de réaliser en France des études de ce type dans une optique de santé environnementale. Les données INSEE peuvent servir de base à la production de données utilisables pour l'évaluation de l'exposition, comme cela a été montré à partir de l'enquête sur le budget temps (GIMENO, 1996).

PERSPECTIVES

L'évaluation de l'exposition en tant que domaine de recherche en est à ses débuts. On dispose de beaucoup moins de données que pour les 2 autres phases de l'évaluation des risques. Les banques de données existantes sont en effet plus rares, peu homogènes, souvent limitées dans leur objet et peu accessibles (dans le domaine professionnel par exemple). Une donnée de base essentielle comme la connaissance de l'utilisation des substances chimiques est, en France, difficile d'accès en raison de la multiplicité des institutions en charge de cette question et de la faible informatisation des fichiers existants.

Les 10 recommandations suivantes émises par le « risk assessment work group » présidé par John Graham éclairent les perspectives pour améliorer la connaissance des expositions (1992) (*tableau 4*).

Tableau 4 : 10 priorités pour améliorer la connaissance des expositions selon le Risk Assessment Work Group (GRAHAM, 1992)

1. Collecter des données sur la longue durée
2. Etablir des méthodes et des protocoles standardisés
3. Recueillir des échantillons statistiquement représentatifs
4. Collecter plus de mesures d'exposition
5. Collecter les données sur des périodes de temps ciblées
6. Caractériser les expositions humaines totales
7. Caractériser les expositions à des mélanges de polluants
8. Identifier les groupes à haut risque
9. Prendre en compte les inégalités environnementales
10. Caractériser les distributions d'exposition

CONCLUSIONS

Evaluer l'exposition ne peut plus se résumer comme on le concevait autrefois à un problème de détermination analytique dans une optique de contrôle, mais apparaît clairement aujourd'hui comme un domaine de recherche à part entière dont les progrès conditionnent les progrès en santé environnementale. Ceux-ci passent par la constitution de banques de données d'exposition et de facteurs d'exposition, par le développement de modèles combinant des mesures dans les microenvironnements et des évaluations à partir des paramètres physico-chimiques des substances ainsi que par la réalisation d'enquêtes menées directement auprès d'échantillons représentatifs des populations. Les habitudes de vie et les caractéristiques de la population étant très différentes d'un pays à l'autre, il est urgent de pouvoir disposer de données spécifiquement françaises.

BIBLIOGRAPHIE

BARD D. Extrapoler des hautes doses aux faibles doses. *Santé Société*, Nancy : 1997 6 : 139-151.

BOIS F. Transposer de l'animal à l'homme. Les modèles pharmacocinétiques physiologiques. *Santé Société*, 1997, 6 : 127-138.

COMMISSION DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES. Règlement 1488/94 établissant les principes d'évaluation des risques pour l'homme et l'environnement. *JO CE 29/6/94 N° L 161/3-11*, 1994.

COMMISSION DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES. Risk assessment of notified new substances. *Technical guidance document*, 1993.

COMMISSION INTERNATIONALE DE PROTECTION RADIOLOGIQUE (CIPR). Report of the task group on reference man. Oxford, 1994, Pergamon Press.

- DOSEMECI M., STEWART P. Recommendations for reducing the effects of exposure misclassification on relative risk estimates. *Occup. Hyg.*, 1996, 3 : 168-176.
- GIMENO L. Le budget-temps des Français. DESS Epidémiologie appliquée. Université Joseph Fourier, 1996, Grenoble.
- GRAHAM J., WALKER K.D., BERRY M. *et al.* Role of exposure databases in risk assessment. *Arch. Environ. Health*, 1992, 47, 6 : 408-420.
- NATIONAL RESEARCH COUNCIL. NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES (NRC-NAS). Risk assessment in the federal government. Managing the process. 1983, National Academy Press.
- ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ (OMS). Environmental Health Criteria 170. Assessing human health risks of chemicals : derivation of guidance values for health-based exposure limits, 1994.
- ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ (OMS). Région Europe, Air quality guidelines, 1996.
- OTT W.R. Total human exposure : basic concepts, EPA field studies, and future research needs. *J. Air Waste Manage. Assoc.*, 1990, 40, 7 : 966-975.
- SARACCI R., BOFFETTA P. ed. Conference on retrospective assessment of occupational exposures in epidemiology. Lyon, April 1994. *Occup. Hyg.*, 1996, 3 : 1-208.
- SEXTON K., CALLAHAN M.A., BRYAN E.F. *et al.* Informed decisions about protecting and promoting public health : rationale for a national human exposure assessment survey (NHEXAS). *J. Exp. Anal. Env. Epidem.* 5, 1995, 3 : 233-256.
- SEXTON K., SELEVAN S.G., WAGENER D.K. *et al.* Estimating human exposures to environmental pollutants : availability and utility of existing data bases. *Arch. Environ. Health*, 1992, 47 : 398-407.
- US ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (EPA). Guidelines for exposure assessment, 1992.
- US ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (EPA). Exposure factors handbook, 1996.
- WALLACE L. A decade of studies of human exposure : what have we learned ? *Risk Anal.* 13, 1993, 2 : 135-139.
- WALLACE L.A., DUAN N., ZIEGENFUS R. Can long term exposure distributions be predicted from short-term measurements ? *Risk Anal.*, 1994, 14, 1 : 75-85.

ETHERS DE GLYCOL

ANDRÉ CIOLELLA

Les éthers de glycol (Eg) sont des substances largement utilisées dans les produits industriels et domestiques depuis une vingtaine d'années. L'évaluation des risques conduite selon la problématique définie par l'Académie des Sciences des Etats-Unis et à l'aide des critères de jugement fournis par les lignes directrices de l'USEPA en matière de toxicité reproductive, montre qu'un certain nombre d'Eg dans les conditions habituelles d'utilisation peuvent induire un niveau de risque nocif pour la reproduction chez l'homme, exposé en tant que travailleur ou consommateur. Cet exemple illustre l'intérêt de cette démarche pour caractériser le risque et prendre des décisions de gestion des risques appropriées.

Identification des dangers :

- Données expérimentales :

Les Eg dits du groupe 1 sont des toxiques de la reproduction (atteinte de l'appareil génital mâle, notamment atrophie testiculaire et modification des paramètres du sperme, infertilité chez le mâle et la femelle, atteinte du développement de l'embryon et du fœtus, notamment malformations). Ces données animales permettent de calculer des DSENO (Dose sans effet nocif observé) pour les 2 types d'atteinte et d'en déduire des Doses de Référence (DRf) en appliquant un facteur de sécurité de 10 (extrapolation animal/homme) x 10 (variation au sein de l'espèce humaine). Les métabolites intermédiaires (aldéhydes) et ultimes (acides) sont responsables de la toxicité des molécules-mères.

- Données chez l'homme :

2 études épidémiologiques « exposés : non exposés » mettent en évidence une atteinte de la spermatogenèse chez l'homme exposé professionnellement à des Eg du groupe 1 (peintres en chantier naval, fondeurs (ref)). Une étude cas-témoin trouve une relation entre la présence de métabolites spécifiques des Eg du groupe 1 et l'atteinte de la spermatogenèse. (ref). Une étude cas-témoin trouve une relation entre malformation et exposition aux EG (groupes 1 et 2 (ref))

Relation Dose Effet :

Le temps de séjour dans l'organisme (demi-vie biologique) des métabolites acides est nettement plus élevé chez l'homme que chez le rongeur. A exposition égale, l'homme produit donc une dose totale de métabolite toxique plus élevée que le rongeur. Or, chez la souris, une augmentation de 30 % de cette dose totale induit par exemple un doublement du taux de malformation. On peut donc suspecter que l'homme est plus sensible que le rongeur. C'est ce que confirment les 2 études sur la spermatogenèse en milieu professionnel pour lesquelles l'exposition mesurée est de l'ordre du dixième de la DSENO chez l'animal. Cela justifie donc l'utilisation de facteurs de sécurité.

Exposition :

Il est possible de calculer des doses quotidiennes d'exposition en utilisant des valeurs de références classiques (10 m³ inhalés en 8 heures d'exposition), en utilisant un taux de pénétration issu de l'expérimentation sur volontaires humains (70 %) et des coefficients de pénétration cutanée déterminés expérimentalement puis en rapportant à un poids moyen de 70 kg. Ces doses quotidiennes peuvent être comparées aux DRf issues de l'expérimentation animale.

Caractérisation du risque :

Les effets reproductifs sont retenus comme effets critiques, principalement ceux sur le développement pour lesquels la dose critique est une dose quotidienne. Les bases de données de mesures d'exposition professionnelle montrent que les expositions professionnelles dans les années 80 induisaient des doses toujours supérieures à la DRf. Les doses quotidiennes correspondant à des expositions à certains produits de consommation peuvent également être nettement supérieures aux DRf pour le développement. Cette analyse devrait conduire à une substitution des Eg toxiques pour la reproduction.

Réf. : CICOLELLA A., Evaluation des risques pour la reproduction liés aux éthers de glycol. *Santé Publique* n° 2, volume 9. Nancy : 1997, p. 157-83.

Quantification et modélisation de l'incertitude en santé environnementale

Armand MAUL⁽¹⁾

INTRODUCTION

L'évaluation des risques en santé environnementale se fonde habituellement sur l'observation et l'analyse statistique des résultats provenant d'un échantillon. La variabilité caractérisant tout échantillonnage induit inéluctablement une incertitude dans l'analyse et l'interprétation des résultats observés. Cette incertitude se traduit par le risque d'aboutir à une conclusion erronée et, à terme, celui de prendre une décision inappropriée, eu égard à la situation réelle de l'environnement étudié. Par conséquent, il est primordial de prendre en considération le contexte probabiliste inhérent à toute investigation en santé environnementale sachant que l'incertitude, ainsi que le risque décisionnel qui en résulte, peuvent être quantifiés par des méthodes et modèles statistiques adaptés. Dans certaines situations, il peut paraître judicieux de proposer, à l'instar de certains auteurs [1, 2, 5, 6, 8] qui ont privilégié l'étude de la structure spatio-temporelle du risque, une méthode permettant, le cas échéant, d'étudier les interactions espace-temps dans la répartition du risque.

Par ailleurs, les procédures d'évaluation et de gestion des risques environnementaux se heurtent à des contraintes de temps qui présentent bien souvent des aspects antagonistes. En effet, l'estimation des paramètres intéressants, tels que, par exemple, le taux d'incidence d'une pathologie donnée et, plus généralement, la fiabilité des conclusions de l'étude, s'améliorent avec la quantité d'information disponible, c'est-à-dire, indirectement, le temps d'observation. A l'inverse, il est souhaitable, pour des raisons liées à la fois à la politique de prévention en matière de santé publique mais également à des considérations d'ordre éthique, de pouvoir prendre des décisions aussitôt que possible. Un compromis, entre ces deux aspects, en apparence contradictoires, est toutefois envisageable dans le cadre d'une analyse séquentielle des résultats. Cette approche, qui prend en compte l'ensemble des données au fur et à mesure de leur obtention, autorise la prise de décision dès que l'information recueillie est suffisante, tout en assurant le contrôle de l'incertitude, liée au risque d'erreur décisionnel, à un niveau prédéterminé. De plus, l'approche prospective permet de se soustraire aux différentes formes de biais induites par toute étude inférentielle réalisée *a posteriori* [3, 4, 6, 7].

(1) IUT, Université de Metz, Ile-de-Saulcy, 57045 Metz cedex 1.

Le seuil critique du test séquentiel est déterminé empiriquement par simulation en fonction, d'une part des conditions expérimentales (i.e. la taille des échantillons analysés, la durée maximale de l'étude et la spécification de l'hypothèse nulle à vérifier), et d'autre part du niveau préalablement accepté pour le risque de première espèce de la procédure décisionnelle. La valeur critique ainsi que la règle d'arrêt de la procédure séquentielle sont définies à partir de la loi de probabilité suivie par le rapport de vraisemblance sous l'hypothèse nulle, dans le cas d'un modèle de survie faisant état d'un risque constant exprimé de manière discrète à l'aide du taux d'incidence de la pathologie considérée.

Les différents aspects de l'approche séquentielle, permettant l'évaluation d'un risque environnemental ainsi que la prise de décision relativement à une norme de référence, sont illustrés à partir d'un exemple concret. En l'occurrence, il s'agit de procéder à l'estimation du risque de leucémie infantile et à l'exploration de la structure spatiale éventuelle de ce risque au voisinage du centre de retraitement de déchets nucléaires de La Hague.

MÉTHODES STATISTIQUES

La statistique de test

Soient g populations d'individus caractérisées par des taux d'incidence p_i ($i = 1, \dots, g$). En d'autres termes, p_i est la probabilité pour un individu choisi au hasard dans la population i de contracter la pathologie considérée durant un intervalle de temps unitaire (e.g. l'année) quelconque.

Soient d_i^t et $\sum_{j=1}^{n_i} y_{ij}^t$, respectivement, le nombre de cas et le nombre de personnes-années observés au temps t dans la i^{e} population d'effectif n_i . Si les valeurs des p_i ($i = 1, \dots, g$) sont suffisamment petites, alors il est aisé de montrer le logarithme du rapport de vraisemblance calculé à l'instant t est donné par

$$-2\ln\Lambda^t = 2\sum_{i=1}^g \left\{ p_0 \sum_{j=1}^{n_i} y_{ij}^t - d_i^t - d_i^t \ln \frac{p_0 \sum_{j=1}^{n_i} y_{ij}^t}{d_i^t} \right\} \quad (1)$$

lorsque l'hypothèse nulle à tester consiste à comparer les différents taux d'incidence à une valeur de référence p_0 , i.e. $H_0 : p_1 = \dots = p_g = p_0$. De façon similaire, la statistique de test $-2\ln\Lambda^t$, permettant de tester l'égalité des taux d'incidence entre eux, i.e. $H_0 : p_1 = \dots = p_g$, s'obtient en remplaçant dans l'équation (1) le paramètre p_0 par l'esti-

mation du maximum de vraisemblance, $p^t = \frac{\sum_{i=1}^g d_i^t}{\sum_{i=1}^g \sum_{j=1}^{n_i} y_{ij}^t}$, du taux d'incidence commun

au g populations, observé au temps t .

Règle d'arrêt et critère de décision

L'analyse séquentielle s'effectue à des intervalles de temps régulièrement espacés. Elle est interrompue dès que : i) une date préalablement déterminée pour la durée maximale, t_{\max} , de l'étude est atteinte, ou ii) une décision peut être prise par rapport à l'hypothèse H_0 . A cet effet, à chaque nouvelle étape du processus, la statistique de test, $-2\ln\Lambda^t$, est comparée à un seuil critique préalablement déterminé. Ce seuil est choisi de manière à maintenir le risque de première espèce au-dessous d'un niveau α , fixé à l'avance, durant toute la procédure de test. Plus précisément, la valeur du seuil critique est obtenue à partir de la loi de distribution du maximum du logarithme du rapport de vraisemblance, soit $-2\ln\Lambda_{\max} = \max \{-2\ln\Lambda^t | t \in [1, \dots, t_{\max}]\}$, observé sur l'ensemble des instants considérés. Aussi, le seuil critique, qui sera noté $s(n_1, \dots, n_g, \alpha, t_{\max}, H_0)$, dépend de la taille des populations, du niveau du risque de première espèce, de la durée maximale fixée pour l'étude ainsi que la spécification de H_0 . Sa valeur est déterminée de façon à satisfaire la condition suivante :

$$\alpha = \Pr(-2\ln\Lambda_{\max} > s(n_1, \dots, n_g, \alpha, t_{\max}, H_0) | H_0) \quad (2)$$

La valeur de α peut, par conséquent, être considérée comme la probabilité d'observer à tort un test intermédiaire significatif, c'est-à-dire avant d'atteindre la durée t_{\max} , bien que l'hypothèse H_0 soit vraie.

La règle de décision à l'étape t ($t = 1, 2, \dots, t_{\max}$) s'énonce comme suit :

- * si $-2\ln\Lambda^t \leq s(n_1, \dots, n_g, \alpha, t_{\max}, H_0)$ et $t < t_{\max}$, l'étude est poursuivie ;
- * si $-2\ln\Lambda^t > s(n_1, \dots, n_g, \alpha, t_{\max}, H_0)$ et $t \leq t_{\max}$, la procédure séquentielle est interrompue et l'hypothèse H_0 est rejetée ; i.e. la norme n'est pas respectée ou les taux d'incidence caractérisant les populations à comparer sont différents, selon la formulation de l'hypothèse nulle et l'objectif du test à effectuer ;
- * si $-2\ln\Lambda^t \leq s(n_1, \dots, n_g, \alpha, t_{\max}, H_0)$ et $t = t_{\max}$, alors le test séquentiel n'est pas significatif, i.e. H_0 n'est pas rejetée.

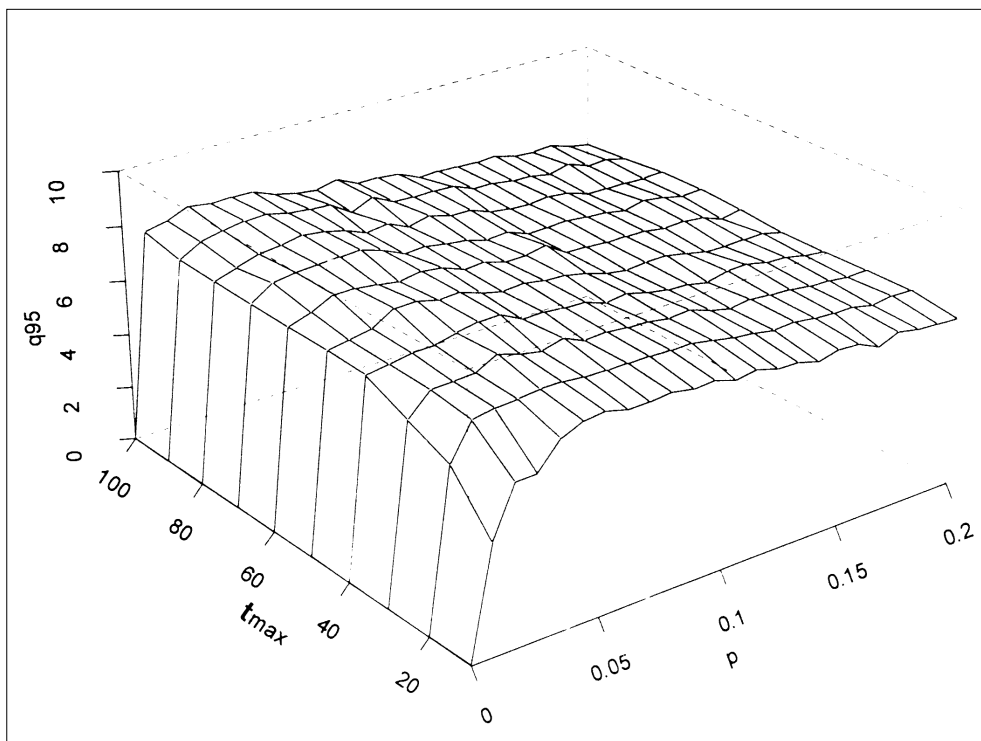
La définition du seuil critique, conformément à l'équation (2), permet d'affirmer que la valeur de α constitue en fait un majorant du risque réel d'erreur de première espèce dans le cas d'un arrêt de la procédure séquentielle avant t_{\max} . Cette propriété a pour effet d'accentuer le caractère conservateur du test.

Détermination du seuil critique par simulation

Le seuil critique, $s(n_1, \dots, n_g, \alpha, t_{\max}, H_0)$ d'un test quelconque, est obtenu par simulation pour des conditions d'observation données. En clair, la détermination empirique du seuil critique est effectuée en fonction des paramètres n_i ($i = 1, \dots, g$), α , t_{\max}

ainsi que le taux d'incidence mentionné dans H_0 . Pratiquement, le seuil critique permettant de contrôler le risque de première espèce au niveau α , est donné par le quantile d'ordre $1 - \alpha$ caractérisant la loi de distribution de $-2\ln\Lambda_{\max}$ sous H_0 . A titre d'exemple, la figure 1 donne une représentation graphique, en trois dimensions, du seuil critique au niveau 95 % (q_{95}) en fonction de la durée maximale de l'étude (t_{\max}) et du taux d'incidence (p) figurant dans H_0 . La surface représentée sur la figure 1 correspond au cas d'un test de comparaison des taux d'incidence de deux populations.

Figure 1 : Représentation en trois dimensions du seuil critique à 95 % (q_{95}) en fonction du taux d'incidence (p) et de la durée maximale de l'étude (t_{\max})



De manière générale, il est intéressant de noter que les résultats obtenus par simulation montrent que lorsque le produit, np , du nombre total d'individus observés avec le taux d'incidence de H_0 , est suffisamment grand (i.e. $np > 1$) alors, i) le seuil critique dépend uniquement de α et t_{\max} lorsque le test consiste à comparer les taux d'incidence de plusieurs populations, tandis que ii) sa valeur est approximativement une fonction affine croissante du produit np_0 dans le cas d'un test de comparaison d'un seul taux d'incidence avec une valeur de référence p_0 .

Tests d'hypothèses

Choix entre deux hypothèses opposées

Dans le cas particulier de l'étude du taux d'incidence d'une population unique, il peut être intéressant de choisir entre les deux hypothèses suivantes :

$$\begin{cases} H_0 : p \leq p_0 \\ H_1 : p \geq p_1 \end{cases} \quad (\text{avec } p_0 < p_1)$$

A chaque étape de la procédure séquentielle, la décision peut être, soit en faveur de H_0 ou H_1 , soit éventuellement de continuer l'observation afin de recueillir un supplément d'information. Elle est prise à partir de la statistique de test, $2\ln\Lambda^t$, qui est calculée simultanément pour les taux d'incidence p_0 et p_1 . Les valeurs ainsi obtenues sont notées respectivement $2\ln\Lambda^t(p_0)$ et $2\ln\Lambda^t(p_1)$. De façon similaire et afin d'alléger l'écriture, le seuil critique correspondant, à savoir : $s(n, \alpha, t_{\max}, H_0$ (resp. H_1)) sera noté s_0 (resp. s_1).

Les quatre situations possibles sont représentées dans le *tableau 1*. Ainsi, la situation I aboutit à un test non significatif, tandis que la situation IV conduit à retenir sans équivoque l'une des deux hypothèses : H_0 ou bien H_1 . Dans la situation identifiée par II, le taux d'incidence est déclaré supérieur ou égal à p_1 ; toutefois, le risque d'accepter H_1 , alors qu'en réalité H_0 est vraie, est inférieur à α_0 . Enfin, la situation III conduit à retenir un taux d'incidence au plus égal à p_0 , et le risque d'accepter H_0 , alors que H_1 est vraie, est cette fois inférieur à α_1 .

Tableau 1 : Les quatre situations possibles de l'approche séquentielle permettant de choisir entre deux hypothèses opposées

	$-2\ln\Lambda^t(p_0) \leq s_0$	$-2\ln\Lambda^t(p_0) > s_0$
	I	II
$-2\ln\Lambda^t(p_0) \leq s_0$	$p = p_0$ et \rightarrow $p = p_1$	$p \neq p_0$ et $p \geq p_1$
	III	IV
$-2\ln\Lambda^t(p_1) > s_1$	$p \leq p_0$ et $p \neq p_1$	$p \neq p_0$ et \rightarrow $p \neq p_1$
	$\Pr(\text{III} H_1) \leq \alpha_1$	$p < p_0$ ou $p > p_1$

Afin de faciliter la mise en application de la méthode, il convient de signaler que la décision peut être prise directement à partir du nombre total de cas recensés à chaque étape de la procédure décisionnelle. Concrètement, un nombre total (d^t) de cas recensés à l'instant t tel que

$$d^t) \frac{(p_0 - p_0) \sum_{j=1}^n y_j^t}{\ln(p_1 - p_0)} + \frac{s_0 / 2}{\ln(p_1 - p_0)} \quad (3a)$$

ou

$$d^t) \frac{(p_1 - p_0) \sum_{j=1}^n y_j^t}{\ln(p_1 - p_0)} + \frac{s_1 / 2}{\ln(p_1 - p_0)} \quad (3b)$$

conduit à accepter, respectivement, H_1 et H_0 .

Comparaison de deux populations

L'approche séquentielle permet également de comparer les taux d'incidence, caractérisant deux populations, à partir du nombre de cas cumulés observés, au sein de chacune des deux populations à comparer, à chaque étape de la procédure de contrôle. Des comparaisons de ce type peuvent être utiles, par exemple, pour tenter de mettre en évidence une structure spatio-temporelle du taux d'incidence de la pathologie considérée. Comme précédemment la statistique de test est fondée sur le rapport de vraisemblance, à savoir :

$$-2\ln\Lambda \approx 2 \left[d_0 \ln \frac{d_1}{n_1} + d_2 \ln \frac{d_2}{n_2} - (d_1 + d_2) \ln \left(\frac{d_1 + d_2}{n_1 + n_2} \right) \right] \quad (4)$$

où n_1 et $(n_2$ et $d_2^t)$ désignent, respectivement, le nombre d'individus et le nombre total de cas observés, à l'instant t , dans la population 1 (2). L'équation (4) a été établie en approchant le nombre de personnes-années correspondant à la population i ($i = 1, 2$), à l'instant t ($t = 1, 2, \dots, t_{\max}$), par le produit $n_i t$ (i.e. $\sum_{j=1}^{n_i} y_{ij}^t \approx n_i t$).

A chaque étape de la procédure décisionnelle, la valeur de $-2\ln\Lambda^t$ est comparée à un seuil critique qui est déterminé par simulation d'après l'équation (2). D'une manière pratique, il est nécessaire de définir préalablement les ensembles, notés A et \bar{A} , des couples (d_1, d_2) , pour lesquels l'hypothèse nulle, à savoir : $H_0 : p_1 = p_2$, est, respectivement, acceptée ou rejetée au risque α , soit

$$A = \{(d_1, d_2) \in \mathbb{N} \times \mathbb{N} \mid -2\ln\Lambda \leq s(n_1, n_2, \alpha, t_{\max}, H_0)\} \quad (5a)$$

$$\bar{A} = \{(d_1, d_2) \in \mathbb{N} \times \mathbb{N} \mid -2\ln\Lambda > s(n_1, n_2, \alpha, t_{\max}, H_0)\} \quad (5b)$$

Il est commode de donner à la procédure séquentielle une illustration graphique, en étudiant la trajectoire des points de coordonnées () par rapport aux régions du plan associées respectivement aux ensembles A et \bar{A} .

Exemple

Les principaux aspects de la méthode séquentielle présentée dans cet article sont illustrés par l'étude des taux d'incidence des leucémies observés au voisinage du centre de retraitement des déchets nucléaires de La Hague, entre le 1^{er} janvier 1978 et le 31 décembre 1992, chez les personnes âgées de moins de 25 ans [6, 9, 10, 11]. La région considérée se compose de 10 cantons qui ont permis de délimiter trois zones situées respectivement dans un rayon de 10 km, 20 km et 35 km autour de l'installation nucléaire comme le montre la *figure 2*. Le *tableau II* présente, pour chacune de

Figure 2 : Cantons appartenant à l'aire géographique de l'étude au voisinage du centre de retraitement des déchets nucléaires de La Hague (d'après Viel *et al.*, 1995)

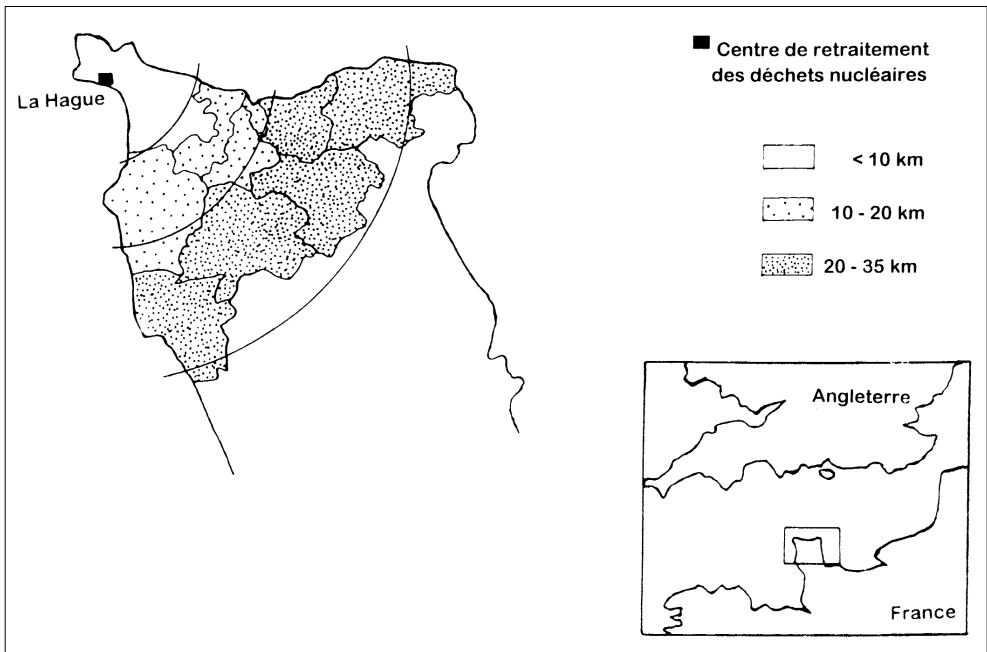


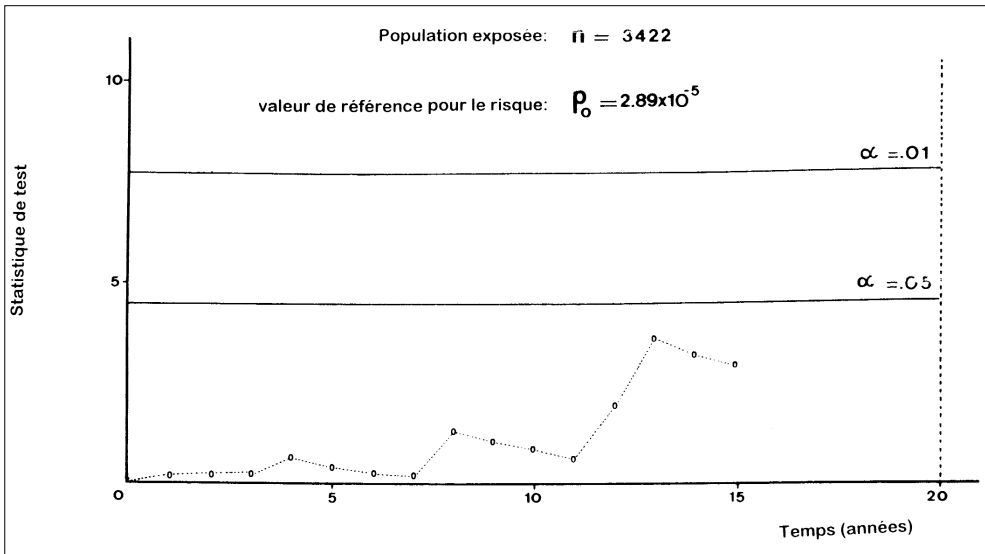
Tableau 2 : Nombre de cas de leucémie et taux d'incidence observés en fonction de la distance à l'usine de La Hague (adapté d'après Viel *et al.*, 1995)

Distance	Personnes-années	Cas observés	Taux d'incidence estimé pour 100 000 habitants
< 10 km	51 332	4	7,79
10 km - 20 km	493 390	11	2,23
20 km - 35 km	346 971	10	2,88
Total	891 688	25	2,80

ces zones ainsi que l'ensemble de la région de l'étude, le nombre de personnes-années, le nombre de cas et le taux d'incidence estimé des leucémies. Les 25 cas de leucémie recensés sont examinés annuellement, de manière séquentielle et rétrospective, sur une période maximale fixée arbitrairement à 20 ans à compter du début de l'étude.

La *figure 3* donne une illustration graphique de la méthode de comparaison, du taux d'incidence caractérisant la zone située à moins de 10 km de l'usine, avec une valeur de référence, i.e. 2,89 pour 100 000 habitants. Cette valeur peut-être considérée comme une approximation du taux d'incidence annuel moyen de leucémies en France [9]. Les seuils critiques ont été obtenus par des simulations réalisées sous l'hypothèse nulle, $H_0 : p = 2,89 \times 10^{-5}$, et pour les conditions de l'observation (i.e. $n = 3422$; $t_{\max} = 20$). La *figure 3* montre que la trajectoire de la statistique de test, $-2\ln\Lambda$, reste au-dessous des seuils critiques aux risques 5 % et 1 %, ce qui ne permet pas de conclure à une interaction spatio-temporelle des cas de leucémie dans la zone considérée, du moins pour ce qui concerne les 15 premières années de l'observation.

Figure 3 : Analyse comparative séquentielle du taux d'incidence des leucémies recensées dans la zone la plus proche (< 10 km) du centre de retraitement de La Hague avec une valeur de référence

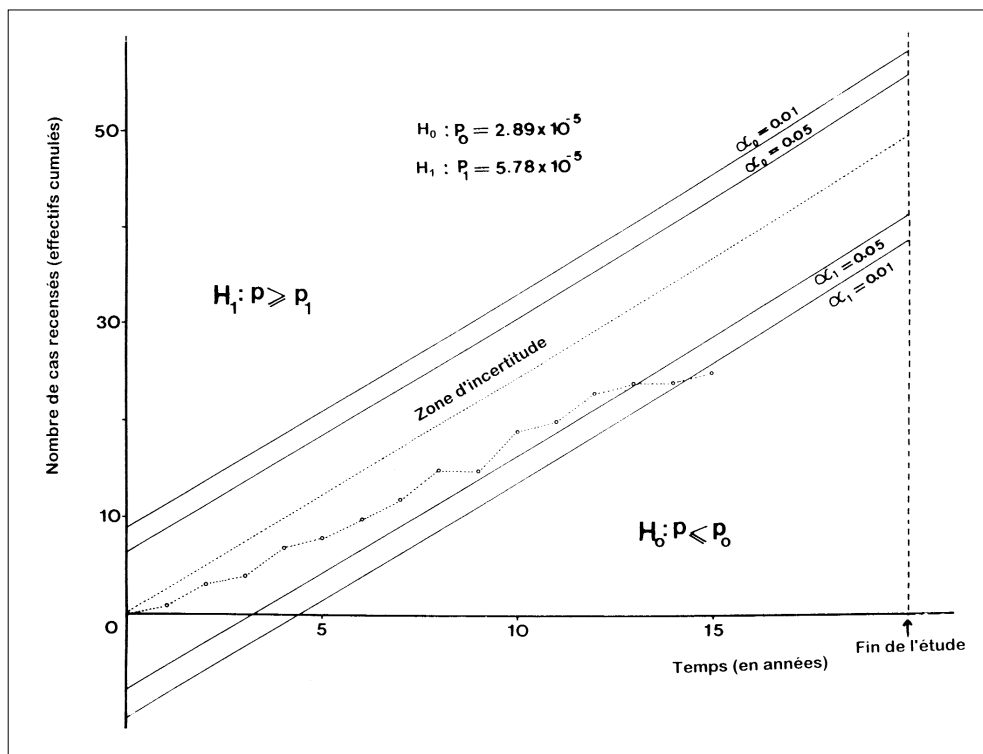


La méthode séquentielle, utilisée afin de choisir entre deux hypothèses pour le taux d'incidence, est illustrée sur la *figure 4*. L'exemple traité repose sur l'ensemble des données numériques recueillies, c'est-à-dire les cas recensés dans les trois zones pendant les 15 années d'observation. Soit à choisir entre les deux hypothèses suivantes :

$$\begin{cases} H_0 : p \leq 2,89 \times 10^{-5} \\ H_1 : p \geq 5,78 \times 10^{-5} \end{cases}$$

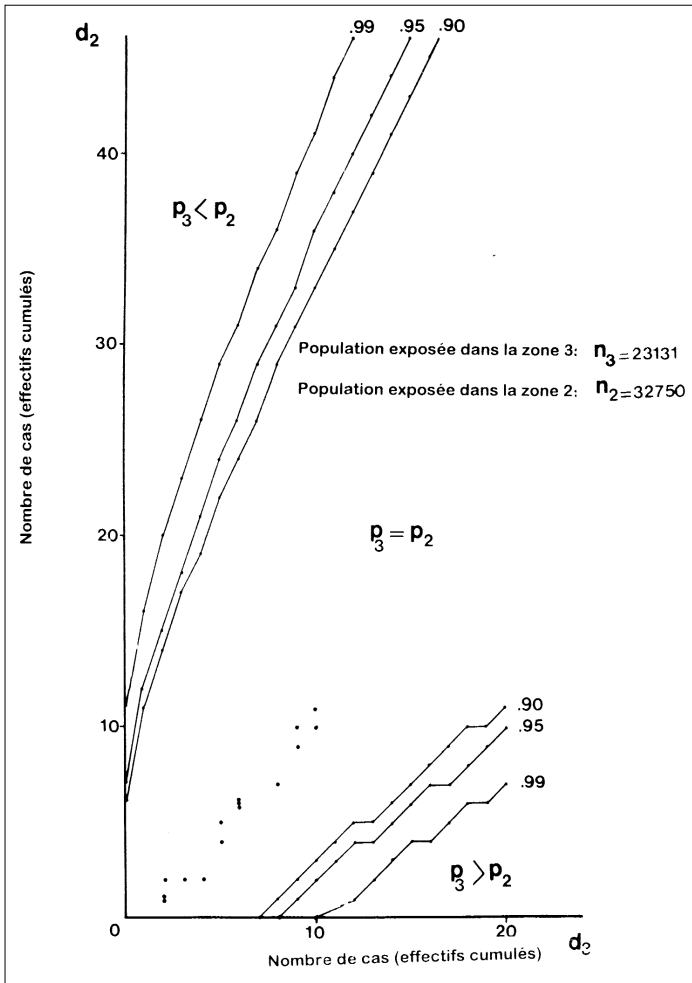
Chacune de ces deux hypothèses est sujette à deux risques d'erreur. En effet, α_0 (α_1) est la probabilité d'accepter H_1 (H_0), alors qu'en réalité H_0 (H_1) est vraie. Le niveau α_0 et α_1 des deux risques étant préalablement fixé, il est possible, à partir des formules (3a et 3b)), de construire deux droites qui délimitent sur le graphique une zone d'incertitude. En pratique, la procédure séquentielle de contrôle est poursuivie tant que : le point correspondant au nombre cumulé des cas recensés à un instant donné reste à l'intérieur de la zone d'incertitude, ou que la durée maximale de l'étude n'est pas atteinte. Si au terme de cette durée maximale, la trajectoire du point précédent se maintient à l'intérieur de la zone d'incertitude, alors le taux d'incidence réel se situe probablement entre les valeurs p_0 et p_1 . En l'occurrence, la trajectoire représentée sur la *figure 4* conduit à retenir l'hypothèse H_0 à partir de la 14^e ou la 15^e observation, selon que le risque d'erreur s'élève respectivement à 5 % et 1 %.

Figure 4 : Illustration graphique d'un programme de surveillance permettant de choisir entre deux hypothèses relativement au risque de leucémie



La mise en évidence d'une éventuelle structure dans la répartition géographique et temporelle du risque de leucémie peut s'effectuer par la comparaison deux à deux des différentes zones considérées. La méthode exposée à la section 2.4.2. est illustrée à l'aide de la *figure 5*, où sont représentées les zones de décision ainsi que la trajectoire correspondant au nombre de cas de leucémie enregistrés, à titre d'exemple dans les zones 2 et 3, au cours de chacune des 15 années de l'observation. Aucune des trajectoires, correspondant à ce type de comparaison entre deux zones géographiques données, n'ayant franchi la zone d'incertitude associée à un risque d'erreur de 5 %, il n'est pas possible d'affirmer l'existence d'une hétérogénéité structurée pour ce qui concerne le risque de leucémie, du moins à l'intérieur de la fenêtre espace-temps étudiée.

Figure 5 : Etude comparative des taux d'incidence caractérisant les zones 2 (10 km - 20 km) et 3 (20 km - 35 km) autour de La Hague dans le cadre d'une approche séquentielle



CONCLUSION

L'approche séquentielle exposée dans cet article est adaptée à l'évaluation et la comparaison des risques environnementaux. La méthode proposée permet notamment d'entreprendre l'étude de la structure spatio-temporelle du risque au voisinage d'une source de pollution supposée. Elle offre l'avantage de permettre la prise de décision, quant à l'importance du risque environnemental, sur des bases statistiques objectives dès que l'information recueillie est suffisante. Par ailleurs, la valeur critique du test est déterminée par simulation, en fonction des conditions de l'observation, de manière à maintenir le risque d'erreur décisionnel au-dessous d'un seuil préalablement fixé pendant toute la durée de l'étude. Enfin, l'analyse statistique, par la méthode séquentielle, des résultats relatifs aux taux de leucémies observés au voisinage du centre de retraitement de La Hague ne permet pas de conclure à l'existence d'un agrégat spatio-temporel de leucémies à proximité de l'usine, du moins pour ce qui concerne la fenêtre d'observation examinée.

Ces résultats peuvent paraître en contradiction avec les résultats d'une autre étude, où l'existence d'un agrégat spatial à proximité immédiate de l'usine était fortement suggérée [9]. Cependant, il faut noter que dans ce dernier cas, une analyse unique sur un recueil rétrospectif avait été effectuée, et non une analyse prospective en continu. En effet, si on compare le SIR de la zone 0-10 km à celui de la zone 10-20 km, en testant l'égalité de deux distributions de Poisson, on obtient un niveau de signification égal à 0,05. Aussi la méthode proposée dans cet article peut-elle mener dans une situation rétrospective à un test conservateur par rapport à une analyse uniquement spatiale ; la dimension temporelle ayant un intérêt moindre dans cette situation.

Remerciements

L'un des auteurs (J.F. VIEL) a bénéficié de l'aide financière du projet Biomed 2 « Une action européenne de recherche sur les méthodes de cartographie des maladies et l'évaluation des risques ».

BIBLIOGRAPHIE

1. CHEN R., MANTEL N. and KLINGBERG M.A. « A study of three techniques for time-space clustering in Hodgekin's disease », *Statistics in Medicine*, 1984, 3, 173-184.
2. EDERER F. MYERS M.H. and MANTEL N. « A statistical problem in space and time : Do leukaemia cases come in clusters ? », *Biometrics*, 1966, 20, 626-638.
3. GARDNER M.J. « Review of reported increases of childhood cancer rates in the vicinity of nuclear installations in the United Kingdom », *Journal of the Royal Statistical Society Series A*, 1989, 152, 307-325.

4. HILLS M. and ALEXANDER F. « Statistical methods used in assessing the risk of disease near a source of possible environmental pollution : a review », *Journal of the Royal Statistical Society Series A*, 1989, 152, 353-363.
5. KNOX E.G. « The detection of space-time interactions », *Applied Statistics*, 1964, 13, 25-29.
6. LAWSON A.B. and VIEL J.F. « Tests for directional space-time interaction in epidemiological data », *Statistics in Medicine*, 1995, 14, 2383-2391.
7. LAWSON A.B. and WALLER L. « A review of point pattern methods for spatial modelling of events around sources of pollution », *Environmetrics*, 1996, 7, 471-487.
8. MANTEL N. « The detection of disease clustering and a generalized regression approach », *Cancer Research*, 1967, 27, 209-220.
9. VIEL J.F., POBEL D. and CARRÉ A. « Incidence of leukaemia in young people around the La Hague nuclear waste reprocessing plant : a sensitivity analysis », *Statistics in Medicine*, 1995, 14, 2459-2472.
10. VIEL J.F. and RICHARDSON S.T. « Childhood leukaemia around the La Hague nuclear waste reprocessing plant », *British Medical Journal*, 1990, 300, 580-581.
11. VIEL J.F., RICHARDSON S.T., DANIEL P., BOUTARD P., MALET M., BARRELIÉ P., REMAN O. and CARRÉ A. « Childhood leukemia incidence in the vicinity of La Hague nuclear-waste reprocessing facility (France) », *Cancer Causes and Control*, 1993, 4, 341-343.

Débat

Michel GÉRIN

Comme vous le savez au Canada et au Québec, on aime beaucoup utiliser les termes français, alors le terme qui a été mis au point pour Benchmark Dose par le ministère fédéral de la Santé au Canada c'est la « Dose Repère ». Je pense que c'est une bonne traduction, le repère étant 10 % par exemple. Il est possible, peut-être, de hiérarchiser les risques pour les substances qui ont un seuil. La façon de le faire serait de comparer justement une dose repère ou une dose journalière admissible avec la dose d'exposition de la population. C'est l'approche de la loi canadienne de la protection de l'environnement. Lorsque l'on se rend compte que la population est exposée à des niveaux qui se rapprochent ou qui des fois dépassent les doses admissibles, on fait le rapport entre la dose d'exposition et les doses éventuellement admissibles pour définir des priorités en termes de gestion.

Jean-Marie MUR

Vous nous avez présenté les deux approches : déterministe et stochastique. J'ai l'impression que cette distinction est quelque peu arbitraire et que finalement les deux aspects sont souvent associés et c'est un peu ce que vous dites dans votre conclusion. La question, c'est qu'implicitement et même explicitement vous dites que dans les modèles déterministes, il y a un effet de seuil ou il peut y avoir un effet de seuil, et dans les modèles stochastiques il n'y aurait pas d'effet de seuil. Mais la question est : Ne peut-il pas y avoir des effets de seuil dans les modèles stochastiques, ne peut-on pas imaginer que pour une certaine dose la probabilité de l'effet soit nul ?

Denis BARD

Je pense que l'on peut tout à fait l'imaginer. Je crois qu'il ne faut pas se tromper de logique. L'idée est d'évaluer le risque avec ce que l'on sait. Quand on évalue le risque, on est en général en situation d'avoir à produire une information opérationnelle et il ne me paraît pas choquant d'imaginer que dans les phénomènes sous-jacents, dans le biologique, il y ait effectivement un seuil ; c'est un débat dont nous avons une grande habitude dans le nucléaire. L'approche qui consiste à utiliser des modèles linéaires à base dose est une approche opérationnelle qui permet de dire quelque chose sur le risque projeté en sachant que l'on est de toute façon probablement plutôt du côté conservateur.

Marcel GOLDBERG

Est-ce que le fait de choisir presque toujours un modèle linéaire sans seuil est une attitude prudente ou une attitude probable ? Il se trouve que l'extrapolation linéaire sans seuil est une attitude prudente et que du point de vue de la santé publique, cela se justifie tout à fait. Mais il me semble qu'en faisant, cela on oublie un petit peu le fait que cela puisse être, que c'est sans doute aussi le plus vraisemblable scientifiquement.

**DE L'ÉVALUATION...
À LA GESTION DES RISQUES**

La politique des instances internationales

Présidence : Bernard FESTY (1)

LA POLITIQUE DE L'UNION EUROPÉENNE

Klaus BEREND (2)

Introduction

La prise en compte du concept de risque lors du développement de la législation concernant les produits chimiques est assez récente, mais constitue aujourd'hui un aspect essentiel, comme cela a été souligné dans la communication récente de la Commission sur la politique de compétitivité industrielle pour l'industrie chimique européenne. Ce concept part du fait que le risque présenté par une substance chimique a deux composantes : le danger, c'est-à-dire les effets indésirables qu'une substance est intrinsèquement capable de provoquer, et l'exposition de l'homme et de l'environnement à cette substance lors de sa fabrication, son utilisation et son élimination. Les Directives et Règlements formalisant ce concept ont été adoptés au début des années quatre-vingt-dix.

La législation principale

Les Directives et Règlements qui déterminent le cadre de la législation européenne en matière de sécurité des produits chimiques sont les suivants :

- La **Directive 67/548/CEE** concernant le rapprochement des dispositions réglementaires et administratives relatives à la classification, l'emballage, et l'étiquetage des substances dangereuses. Cette Directive est le premier acte communautaire en la matière, et le but initial était économique : faciliter l'échange et le commerce des substances par un système harmonisé. Elle a été modifiée à plusieurs reprises, les plus importantes de ces modifications sont la sixième et la septième. La sixième modification (la

(1) Faculté de pharmacie, Université R.-Descartes Paris V, 4, rue de l'Observatoire, 75006 Paris.

(2) DGIII, Commission européenne, Bruxelles, Belgique.

Directive 79/831/CEE) a introduit une distinction entre les substances déjà commercialisées dans la Communauté avant le 18 septembre 1981, les substances existantes qui sont enregistrées dans la banque de données EINECS (European Inventory of Existing Commercial Substances, qui comprend un peu plus de 100 000 entrées), et les substances qui ne s'y trouvent pas. Avant la mise sur le marché de ces dernières, une notification doit être effectuée auprès des autorités compétentes d'un Etat membre qui peuvent refuser la commercialisation ou la soumettre à certaines conditions. La septième modification (**Directive 92/37/CEE**) a raffiné le système de classification et a étendu le système de notification. La notification doit comprendre un dossier technique (contenant notamment les résultats d'une série d'essais toxicologiques), une déclaration concernant les conséquences négatives qui peuvent se produire lors de l'utilisation de la substance, une proposition concernant la classification et l'étiquetage de la substance et une proposition pour une fiche de données sécurité. L'autorité compétente, qui a reçu la notification, procède à une évaluation des risques selon des principes qui ont été arrêtés dans la **Directive 93/67/CEE**.

En résumé, on peut constater que la classification, l'emballage et l'étiquetage pour une substance se font sur la base des dangers identifiés par des essais tandis que les conditions auxquelles la commercialisation est éventuellement soumise par l'autorité compétente se font sur la base d'une évaluation des risques.

- La **Directive 88/379/CEE** concernant le rapprochement des dispositions législatives relatives à la classification, l'emballage, et l'étiquetage des préparations dangereuses étend les principes de classification des substances aux préparations, c'est-à-dire les mélanges d'au moins deux substances, dont une est classée selon la Directive 67/548/CEE. La classification des préparations se fait en fonction des dangers qui peuvent être déterminés par des essais ou calculés selon une méthode conventionnelle détaillée dans la Directive. Cette méthode prend en compte des teneurs des différentes substances dans la préparation. La Directive ne s'applique pas aux produits médicaux, vétérinaires, cosmétiques et explosifs qui sont gérés par des Directives spécifiques.
- En 1993 le **Règlement (CEE) n° 793/93** concernant l'évaluation et le contrôle des risques présentés par les substances existantes a été adopté. Ce règlement organise la collecte, la circulation et l'accessibilité de l'information sur les substances enregistrées par EINECS pour permettre une évaluation des risques que les substances présentent pour l'homme et pour

l'environnement. En fait, ce sont les fabricants ou importateurs qui sont obligés de communiquer les informations selon des spécifications données dans les annexes du règlement. Parmi ces dernières figurent : des informations générales (numéros d'identification), des données physico-chimiques, des données sur le cheminement et le devenir de la substance dans l'environnement, ses propriétés ecotoxicité et toxicologiques, les quantités produites ou importées, la classification selon la Directive 67/548/CEE, et l'information sur les utilisations raisonnablement prévisibles. La quantité de données à transmettre dépend de certains seuils de volumes commercialisés. L'information doit être mise à jour.

Ces informations servent d'abord à l'établissement des listes prioritaires de substances ou de groupes de substances qui nécessitent une attention immédiate. Le **Règlement (CE) n° 1179/94** a établi la première liste prioritaire comprenant 42 substances ou classes de substances. Pour chacune de ces substances un rapporteur d'un Etat membre a été désigné comme responsable de son évaluation. L'attribution de substances de la première liste prioritaire a été comme suit : Allemagne 17, Royaume-Uni 9 (2 en coopération avec la France), Pays-Bas 8, France 4 (2 en coopération avec le RU), Espagne et Italie 2 chacun, Danemark et Irlande 1 chacun. Pour le moment, la troisième liste est en préparation. Le rapporteur, sur la base des informations communiquées, évalue le risque que présente la substance pour l'homme et pour l'environnement, selon des principes arrêtés par le **Règlement (CE) n° 1488/94** dont je vais parler un peu plus tard.

- Parmi les possibilités pour réduire les risques présentés par une substance, l'interdiction de la mise sur le marché et de l'emploi de cette substance est la plus sévère. Ceci est réglementé au niveau de l'Union européenne par la **Directive 76/769/CEE** concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à la limitation sur le marché et de l'emploi de certaines substances et préparations dangereuses. Cette Directive crée, au moyen d'une annexe, un cadre permettant l'interdiction ou la restriction de certaines substances ou préparations dangereuses. Compte tenu de la date de parution de la Directive son but principal était la création du marché intérieur par l'harmonisation des restrictions dans les différents Etats membres. La Directive a été modifiée 14 fois, ajoutant chaque fois des substances, ou des groupes de substances, à l'annexe. Quelques substances bien connues sont visées par cette directive : PCB et PCT, chlorure de vinyle monomère, benzène, fibres d'amiante, composés du mercure, composés de l'arsenic, composés organostanniques, pentachlorophénol, cadmium et ses composés. Des pro-

positions pour des nouvelles modifications sont actuellement négociées au Parlement et au Conseil.

L'évaluation des risques

Les mêmes règles s'appliquent en principe lors de l'évaluation des risques pour les substances existantes et nouvelles. La Directive 93/67/CEE et le Règlement (CE) n° 1488/94 sont complétés par une publication de la Commission qui a été élaborée avec des experts des Etats membres et contient en grand détail tous les éléments techniques importants. Une version actualisée de ces documents guides techniques a récemment été publiée et comprend plus de 600 pages.

Principes d'évaluation du risque (règlement (CE) n° 1488/94 de la Commission)

L'évaluation du risque comprend les quatre étapes habituelles :

- *identification des dangers* : l'identification des effets indésirables qu'une substance est intrinsèquement capable de provoquer,
- *l'évaluation du rapport dose (concentration) - réponse (effet)* : l'estimation de la relation entre la dose, ou le niveau d'exposition et l'incidence et la gravité d'un effet, *l'évaluation de l'exposition* : la détermination des émissions, des voies de transfert et des vitesses de déplacement d'une substance et de sa transformation ou de sa dégradation afin d'évaluer les concentrations/doses auxquelles les populations humaines ou les compartiments de l'environnement sont exposés ou susceptibles de l'être,
- *la caractérisation des risques* : l'estimation de l'incidence et de la gravité des effets indésirables susceptibles de se produire dans la population humaine ou un compartiment de l'environnement en raison de l'exposition réelle ou prévisible à une substance.

L'évaluation du risque concernant la santé de l'homme doit tenir compte des effets toxiques potentiels suivants : toxicité aiguë, irritation, corrosivité, sensibilisation, toxicité répétée de dose, mutagénicité, cancérogénicité, toxicité pour la reproduction. Les groupes de population à prendre en considération sont les suivants : travailleurs, consommateurs, ou personnes exposées indirectement par l'intermédiaire de l'environnement.

L'évaluation devrait être quantifiée dans la mesure du possible. Ceci requiert la détermination d'une « dose sans effet indésirable observé » (NOAEL) ou au moins de la « dose la plus faible pour laquelle un effet indésirable est observé » (LOAEL) et d'une estimation quantitative de l'exposition pour les populations concernées. Cette tâche peut être facilitée lorsque des données d'exposition convenablement

mesurées et représentatives sont disponibles. En l'absence de ces données des modèles réalistes et appropriés sont nécessaires.

Si un NOAEL ou un LOAEL pour un certain effet ne sont pas déterminés, la caractérisation du risque impliquera une évaluation de la probabilité que l'effet se produira sur la base de l'information quantitative et/ou qualitative sur l'exposition concernant les populations humaines à l'étude.

L'évaluation du risque concernant l'environnement devrait également suivre les quatre étapes générales. Le but de l'évaluation du rapport dose (concentration)-réponse (effet) est de déterminer la concentration de la substance en dessous de laquelle elle ne devrait pas avoir d'effets indésirables sur le compartiment de l'environnement considéré : concentration prévue sans effet (PNEC).

L'objectif de l'évaluation de l'exposition est de déterminer la concentration de la substance à laquelle elle serait probablement présente dans l'environnement. Cette concentration est dénommée la concentration prévue dans l'environnement (PEC). S'il n'est pas possible de déterminer une PNEC ou PEC, les deux concentrations sont à estimer qualitativement.

Pour tout compartiment environnemental donné, la caractérisation du risque, si possible, impliquera la comparaison de la PEC avec la PNEC de façon à obtenir un rapport PEC/PNEC. S'il n'est pas possible d'établir un rapport PEC/PNEC, la caractérisation du risque comporte une évaluation qualitative de la probabilité d'apparition d'un effet dans les conditions réelles ou prévues d'exposition.

Le résultat final est une évaluation globale du risque pour l'homme et l'environnement et l'indication des mesures à prendre. Si les résultats le justifient, ces mesures peuvent comporter

- une description et une justification **des informations complémentaires et/ou des essais** exigés qui sont nécessaires pour compléter l'évaluation,
- une déclaration attestant que, sur la base de toutes les informations disponibles, il ***n'est pas nécessaire à ce stade d'obtenir des informations complémentaires, de procéder à d'autres essais et d'appliquer des mesures supplémentaires de réduction des risques,***
- une description du ou des effets, de la ou des populations humaines et/ou des compartiments de l'environnement pour lesquels ***les risques doivent être limités et une justification de la nécessité de prendre des mesures de réduction des risques.***

Gestion du Risque

Lorsque l'évaluation des risques pour une substance (nouvelle ou existante) a conclu qu'un risque non tolérable existe pour l'homme et son environnement, des mesures de réduction de ces risques doivent être prises.

La prochaine étape est la détermination de la stratégie la plus efficace pour réduire les risques identifiés. Ceci a aussi été l'objet d'un document guide technique élaboré par des experts des Etats membres. Les mesures de réduction des risques visent normalement une réduction de l'exposition et peuvent inclure des modifications de l'étiquetage, de l'emballage, des fiches de données sur la sécurité, des mesures de contrôle sur le lieu de travail, des accords volontaires avec l'industrie, ou, des limitations de mise sur le marché et de l'emploi de la (ou des) substance(s).

Dans le dernier cas le règlement 793/93 et aussi l'engagement de la Commission dans sa communication requièrent une analyse des avantages et des désavantages des mesures limitatives proposées. Il est clair que le risque zéro n'existe pas et que les coûts pour minimiser les risques augmentent énormément pour les petits risques. La Commission élabore actuellement en collaboration avec des experts des Etats membres les principes de cette analyse qui doivent être appliqués lorsqu'une limitation est proposée.

En fonction des risques spécifiques identifiés et des coûts des réductions nécessaires, les limitations peuvent avoir une « géométrie variable ». Ceci est déjà le cas pour les restrictions qui sont arrêtées dans l'annexe 1 de la Directive 76/769/CEE. On y trouve :

- l'interdiction totale avec d'éventuelles dérogations,
- l'interdiction de vente au public, tandis que l'utilisation par les professionnels reste possible,
- l'interdiction limitée seulement à certains usages,
- l'interdiction est applicable quand la teneur de la substance concernée dépasse certaines valeurs,
- la mise sur le marché ou l'emploi sont soumis à des obligations spécifiques en matière d'étiquetage ou d'emballage.

Conclusions

Le concept d'une évaluation des risques présentés pour l'homme et l'environnement par les produits chimiques est aujourd'hui bien développé dans la législation communautaire.

Toutes les substances nouvelles sont classées en fonction de leurs dangers et réglementées en fonction des risques identifiés. Le même principe s'applique aux substances existantes prioritaires.

A chaque moment, des mesures de réduction des risques peuvent être arrêtées quand des nouveaux résultats scientifiques mettent en évidence un risque inacceptable.

L'évaluation des risques, combinée à une analyse économique des mesures proposées pour une réduction des risques non acceptables, constitue une étape importante pour la réalisation d'un développement durable.

LA POLITIQUE DE L'OMS

M. YOUNES, B.H. CHEN, M. KRYSZANOWSKI ⁽¹⁾ FXR VAN LEEUWEN ⁽²⁾

La gestion de la qualité de l'air demande une connaissance du degré d'exposition à des polluants particuliers de même qu'une évaluation des risques résultant de la pollution, pour la Santé et l'Environnement.

Un travail conduit par l'OMS à la fois au niveau global et régional (en particulier pour l'Europe) a traité de ces deux aspects.

Les « Air Quality Guidelines de l'OMS pour l'Europe » rassemblent, en ce qui concerne l'évaluation de l'exposition de la population aux principaux polluants de l'air, des recommandations pour la santé et l'environnement pour les différents polluants de l'air. Ces recommandations ont fait l'objet d'une mise à jour par le Centre Europe de l'OMS sur l'Environnement, en collaboration avec l'I.P.C.S. dans un programme commun avec l'O.I.T., l'U.N.E.P. et l'OMS.

En complément, l'I.P.C.S. fournit des évaluations des risques approfondies de plusieurs polluants de l'air qui sont publiées dans les séries de E.H.C.

La présentation apportera des illustrations sur les travaux de l'OMS et de l'I.P.C.S. dans ces deux domaines.

(1) International Programme of Chemical Safety, World Health Organization, CH-1211 Geneva 27, Switzerland.

(2) WHO European Centre for Environment and Health, Bilthoven, The Netherlands.

Introduction

Sources of Air Pollution

The problem of ambient air pollution existed long before the appearance of mankind. Natural events like eruptions of volcanoes and forest fires have often resulted in huge emissions of sulfur dioxide, suspended particulate matter, carbon monoxide, carbon dioxide and other gases into the environment. With the appearance of mankind, human activities have increasingly contributed to the emission of pollutants into air. In particular, the burning of fossil fuels has become one of the major sources of ambient air pollution. According to a report by the World Health Organization (WHO) Commission on Health and Environment, fossil fuels (oil, coal, natural gases) account for 90 % of the world's commercial energy production (1). Most electricity production relies on fossil-fuelled power stations, and most transport systems (cars, trucks, trains and aeroplanes) rely on oil.

Exposure to ambient air pollution has become an almost inescapable part of urban life throughout the world. With the growth of modern industry and power generation, the increase in domestic use of coal and other fossil fuels, and the development and expansion of motorways, ambient air pollution has continuously increased. The usual urban mixture of air pollutants contains oxides of nitrogen and sulfur from burning of either coal or oil, suspended particulates of various kinds, including true smoke from the incomplete combustion of coal and from diesel vehicles, and inorganic compounds from the combustion of fossil fuels. Secondary reactions in the air result in the formation of acid sulfates [1]. Emissions from vehicles can have a disproportionate effect on exposure to primary pollutants because they tend to concentrate close to the ground. They have also become very important in relation to the formation of secondary (photochemical) air pollutants. The major secondary air pollutant is ozone formed within photochemical smog [2]. Pollutants emitted into air include also a number of volatile organic compounds (VOCs) and inorganic compounds (e.g. lead), the sources being mainly traffic and industry. Besides having local effects, a number of air pollutants (e.g. oxides of nitrogen and sulfur) can be transported by atmospheric circulation over long distances when emitted high above ground [1]. Acid precipitation is one of the most likely outcomes, resulting in an acidification of poorly buffered waters in lakes and streams. Acidified water may mobilize metal ions giving rise to increased levels of, for example, lead and copper in drinking water. Finally, indoor air pollution presents a major source of human exposure to a number of chemicals.

A distinction needs to be drawn between acute air pollution episodes and high concentrations of pollutants prevalent throughout the year. High emissions and specific meteorological conditions can trap air pollutants in the atmosphere resulting in exceptionally high concentrations of given pollutants. Such acute episodes can last up to a

week or more particularly in cities where topographical features favour the trapping of pollutants. Different types of air pollution episodes occur at different times in the year. In cold winter months, heavy emissions of sulfur dioxide and suspended particulate matter resulting from the combustion of fossil fuels are encountered. Acute episodes of photochemical oxidant pollution (ozone, peroxyacetyl nitrates) occur in warmer weather, particularly in congested areas with high concentrations of motor vehicle traffic.

Health Effects of Air Pollution - A Basis for Action

Health effects resulting from exposure to air pollutants vary with the nature of the pollutants and the duration of exposure. Acute effects from short-term exposures are generally easier to define than chronic effects. Besides, few definitive exposure-effect relationships have been established. Most of the « classical » air pollutants have direct and indirect effects on the respiratory and the cardiovascular systems. Elevated levels of sulfur dioxide and suspended particulate matter have been associated with increased mortality, morbidity and impaired pulmonary function. Acute exposure to nitrogen oxides and ozone can cause inflammatory and permeability responses, lung function decrements and an increased airway resistance. Irritation of the eyes and the upper airways can also result from exposure to ozone. Cardiovascular and neurobehavioural effects can be the result of exposure to carbon monoxide, which displaces oxygen from its binding site in hemoglobin, resulting in hypoxia. Lead has mainly haematological and neurological/neurodevelopmental effects.

Most of the world's population is currently exposed to a mixture of air pollutants which represents a health risk. The WHO Commission on Health and Environment reported that higher than 1000 million urban residents worldwide were exposed to outdoor air pollution levels than those recommended by WHO, and that well over that number were exposed to indoor air pollution from coal or unprocessed biomass fuels burnt on open fires or unvented stoves [1]. While in the developed countries air quality has improved in a number of cities, with the emissions of sulfur dioxide, carbon monoxide, lead, polycyclic aromatic hydrocarbons and particulates having decreased in general [3], it has deteriorated steadily in many cities in the developing countries where both populations and pollution-generating activities continue to grow rapidly [1]. Emissions of nitrogen oxides of, however, have tended to increase or remained steady in many cities of the developed countries owing mainly to the increase in motor vehicle traffic [3]. Where lead is still used as a fuel additive, airborne lead remains a major problem [1].

Setting up an adequate strategy for the control of air pollution requires a profound knowledge of the risks posed by exposure to given air pollutants, as well as information on the exposure levels and encountered for given averaging times. The work of

the WHO in the field of air quality is designed to assist countries in establishing policies for air quality management. Two types of activities are being carried out. The first type of work is the assessment of risk to human health (and the environment) from exposure to air pollutants. The WHO Air Quality Guidelines for Europe which are currently being updated by the WHO-European Centre for Environment and Health (WHO Regional Office for Europe) in cooperation with the International Programme on Chemical Safety (IPCS) provide health- (and environment-) based guidelines for exposure to several air pollutants for given exposure periods. The IPCS, a cooperative programme of the International Labour Organization (ILO), the United Nations Environment Programme (UNEP) and the World Health Organization (WHO), provides within the Environmental Health Criteria series, comprehensive evaluations of chemicals including several air pollutants. Guidance values for exposure are generally provided. The second type of work conducted by WHO in the field of air quality encompasses the assessment of exposure to air pollutants and the evaluation of its impact on human health. At the global level, a programme for urban air quality management (GEMS/AIR), funded by UNEP and coordinated by WHO has been established in 1975. In the European Region, the WHO European Centre for Environment and Health has recently evaluated the exposure situation to air pollution and its impact on health in all countries of Europe within the framework of a large project on the environmental health situation in Europe [4].

Risk assessment work

WHO-Air Quality Guidelines (AQG)

The first edition of the WHO Air Quality Guidelines for Europe was published in 1987 by the Regional Office for Europe of the World Health Organization [5]. It was the result of the work of 12 Working Groups which met between 1984 and 1986. The guidelines provided concise health evaluations of some 27 pollutants, evaluations of the effects of nitrogen oxides, ozone and sulfur oxides on terrestrial vegetation, and an annex addressing health risks of tobacco smoking. The WHO European Centre for Environment and Health has initiated, in collaboration with IPCS, a project to revise and update the AQG. At the planning meeting held in 1993, the scope of the updating process was defined [6]. Seven working groups were set-up : The working group on methodology and format to advise on how the specialized working groups should tackle assignments, particularly with respect to methodology for risk assessment, while the other working groups were to address different groups of air pollutants. A mechanism for a continuous updating of the guidelines was agreed upon.

The aim of the guidelines, as stated in the first edition [5], is to provide a basis for protecting public health from adverse effects of environmental pollutants, and to reduce to a minimum, those contaminants that are known or likely to be hazardous to human health and well-being. They are intended to provide background information and guidance to governments in making risk management decisions. In particular, the guidelines are meant to provide a sound scientific basis for setting air quality standards, and to allow governments to carry out local control measures around point sources (emission control). The guidelines indicate, in general, levels below which lifetime exposure or exposure for a given averaging time does not constitute a significant health risk (in the case of carcinogens : an estimate of lifetime cancer risk arising from compounds known or likely to be human carcinogens). The guidelines are based on the best available scientific evidence, but obviously require revision as new data become available. They address single chemicals, in general. It must be borne in mind, however, that real-life exposure is to mixtures, where additive, synergistic or antagonistic effects may be encountered. Though (for non-carcinogens) the guidelines are considered to be protective to human health, they by no means give green light for pollution. Air pollutant levels should be kept to the lowest achievable level. On the other hand, short-term exceedances are not necessarily associated with adverse health effects.

The guidelines are health-based (or environment-based) levels, not standards per se. In setting air quality standards, additional factors need to be considered in addition to the scientific evaluations. Factors which require consideration include information on the prevailing exposure levels, on environmental conditions affecting standard setting (e.g. background inert dust levels in the case of particulate matter), as well as social, economical and cultural conditions. Consequently, standards may be above or below the guideline values.

In defining policies for air quality management (including standard setting), decision makers are faced with a number of questions. A major question is which part of the general population should be protected? With respect to susceptible population groups, policy makers need to decide how these should be protected. Standards may represent protection levels, but there may also be a need for alert and/or action levels. Finally, several options exist to control air quality, including source control measures, abatement strategies and the establishment of early warning systems. Several problems may be encountered in dealing with these issues. One major problem is the fact that at every pollutant level, a proportion of the population will be affected (and be it to a marginal extent). A decision as to an « acceptable » risk must therefore be taken. In setting air quality standards, prevailing ambient levels may prove to be effect levels already.

In setting priorities for the selection of pollutants to be reviewed in the process of updating the AQG, criteria were applied, including the following: The compound/mixture poses a widespread problem in terms of resources. The potential for personal exposure is large, important new data on health and/or environmental effects have emerged. Monitoring has become misfeasible and a positive trend in ambient level has been observed. The more of these criteria applied, the higher the priority for review was placed. Based on this priority setting exercise, the following working groups were set up :

- working group on « classical » air pollutant to evaluate health effects of carbon monoxide, ozone, nitrogen oxides, sulfur dioxide and particulate matter,
- working group on inorganic air pollutants to consider lead, chromium, cadmium, manganese, mercury, arsenic, nickel, platinum, and fluorides,
- working group on volatile organic compounds to evaluate health effects of toluene, trichloroethylene, tetrachloroethylene, benzene, formaldehyde, 1,3-butadiene, dichloromethane and styrene,
- working group on certain indoor air pollutants to consider radon, man-made mineral fibres and environmental tobacco smoke,
- working group on polychlorinated biphenyls and dioxins, and
- working group on ecotoxicity.

It was decided to reprint the chapters on vanadium, hydrogen sulfide, carbon disulfide, acrylonitrile, vinyl chloride, 1,2-dichloroethane and asbestos from the 1987 edition. All working groups have met and finalized their work between 1994 and 1996. A final meeting in October 1996 reviewed the overall outcome.

In evaluating the health effects of air pollutants in the framework of the AQG, general principles were applied. In the case of non-carcinogens, the procedure followed in the 1987 edition was based on expert judgement. The first step in deriving a guideline was the definition of the critical effect and the identification of the pivotal study/studies. A No (or Lowest) Observed (Adverse) Effect Level (NOAEL, LOAEL) was defined for this effect. This value was divided by « protection » factors to account for interspecies and interindividual variations, and for the type of observed effect as appropriate. In the updated version of the AQG, a similar approach was applied. However, total tolerable intakes were calculated for multimedia pollutants first, and then adequately partitioned among the different exposure routes. The term « protection » factor was abandoned. Instead, uncertainty factors to account for the extrapolation from animal to man (alternatively, human equivalent concentrations were calculated), and to account for interindividual variability. Wherever information on inter- and intraspecies differences in pharmacokinetics was available, data-derived

uncertainty factors were employed. Additional uncertainty factors were applied whenever necessary to account for the nature and severity of the observed effects and for the adequacy of the database. For most of the compounds considered, information on the dose/exposure response relationship was provided, in order to give policy-makers clear guidelines on the possible impact of the pollutant at different exposure levels and to permit, thus, an informed decision making process to take place. For some compounds, e.g. platinum, a guideline value was considered unnecessary as exposure through ambient air levels was considerably below the lowest level at which effects were seen. For other compounds, for example particulates (PM10), no threshold of effect(s) could be found and therefore no guideline value could be derived. Instead, exposure-effect information highlighting the public health impact of different pollutant levels were provided (see below).

In the case of carcinogens, a qualitative assessment was first conducted. Carcinogenic pollutants were classified according to International Agency on Research on Cancer (IARC) into Groups 1 (agent is carcinogenic to humans), 2A (agent is probably carcinogenic to humans), 2B (agent is possibly carcinogenic to humans) and 3 (agent is not classifiable as to its carcinogenicity to humans). In the 1987 edition, unit risk estimates were provided for carcinogens classified in groups 1 and 2A, and, where data permitted, risk estimates based on animal data were provided for pollutants classified in group 2B. Guideline values based on non-cancer effects were provided for group 3 chemicals. The incremental unit risk estimates provided were defined as the additional lifetime cancer risk occurring in an hypothetical population in which all individuals are exposed continuously from birth throughout their lifetimes to a concentration of $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ of the agent in the air they breathe. The derivation of such values was based on low-dose extrapolation, with the linearized multistage model being the model of choice, as it is a conservative model providing an upper-bound value ; therefore, underestimation of the risk is highly unlikely. By presenting risk estimates, no reference is being made to the acceptability of a given risk. The decision on an acceptable risk is a risk management decision, not a scientific one.

In the updating process, a more flexible approach was applied. Although, as a default approach, low-dose risk extrapolation was conducted for groups 1 and 2A, and an uncertainty factor approach applied in the case of agents in groups 2B and 3, the mechanism of action was the determining factor for the method of assessment. Hence, it was decided that compounds classified under 1 or 2A could be assessed using uncertainty factors, if evidence for a threshold mechanism of carcinogenicity existed. By way of contrast, compounds classified under 2B could be assessed by low-dose extrapolation methods, if a non-threshold mechanism of carcinogenicity in animals was proven. Flexibility was also given in terms of the choice of the extrapolation

model, depending on the available data (including data for PBPK modelling). The linearized multistage model was used as a default approach. Besides providing unit risk estimates in cases where low dose risk extrapolation was conducted, levels associated with excess cancer risk of 1 : 10000, 1 : 100 000 and 1 : 1000 000 were calculated.

In evaluating ecotoxic effects of major air pollutants, effects of ozone, nitrogen containing compounds and sulfur dioxide on vegetation (crops, forests) were evaluated. Besides, the deposition effects of nitrogen compounds, sulfates and total acidity were evaluated. The principles applied were those developed by the Working Group on Effects under the Convention on Long Range Transboundary Air pollution of the UNECE, and the evaluations were carried out jointly with that group.

- critical levels and critical loads were derived : critical levels are concentrations of pollutants in the atmosphere above which direct adverse effects on receptors such as plants, ecosystems or materials may occur,
- critical loads represent quantitative estimates of an exposure, in the form of deposition, to one or more pollutants below which significant harmful effects on specified sensitive elements of the environment will not occur.

In the following paragraphs, some examples of evaluations within the framework of the updating of the WHO-Air Quality Guidelines will be given :

Ozone : Ozone toxicity occurs in a continuum in which higher concentrations, long exposure durations, and greater activity levels during exposure cause greater effects. Short-term effects include pulmonary function changes, increased airway responsiveness to bronchoconstrictors, and airway inflammation. These effects are statistically significant at exposure levels as low as 160 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.08 ppm) for 6.6 hours in a group of healthy exercising adults. Field studies in children, adolescents and young adults have indicated that pulmonary function changes result from short-term exposure to ozone concentrations in the range of 120 to 240 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.06 to 0.12 ppm) and higher. Ozone exposure has also been associated with increased admissions of people to hospitals for respiratory causes and exacerbation of asthma.

Exposure-response relationships were established [8] for effects observed in controlled exposure studies (*table 1*) and health outcomes observed in epidemiological studies (*table 2*).

Based on this information, and recognizing that decrements in lung function, airway inflammatory changes and exacerbations of respiratory symptoms occur at levels of 200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ and lower for 6-8 hours of exposure, an 8-h guideline value of 120 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.06 ppm) was recommended. It does not provide a margin of safety for protection from all acute health effects in the most susceptible members of the population. No 1-h guideline value was recommended, as it is expected that the 8-h guideline would

Table 1 : Health Outcomes associated with Controlled Ozone Exposures

Health Outcome	Ozone Concentrations ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) at which the Health Outcome is Expected	
	1-h av. time	8-h av. time
Pulmonary function change decrease in forced expiratory volume in 1 s in active, healthy, outdoors, most sensitive 10 % of young adults and children		
5 %	250	120
10 %	350	160
20 %	500	240
Inflammatory changes (neutrophil influx in lungs of healthy young adults exercising at > 40 L/min outdoors)		
twofold increase	400	180
fourfold increase	600	250
eightfold increase	800	320

Table 2 : Health Outcomes Associated with Changes in Peak Daily Ambient Ozone Concentrations in Epidemiological Studies

Health Outcome	Change in 1-h O_3 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	Change in 8-h O_3 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
Symptom exacerbation among healthy children and adults or asthmatics - normal activity		
25 % increase	Δ 200	Δ 100
50 % increase	Δ 400	Δ 200
100 % increase	Δ 800	Δ 300
Hospital admissions for respiratory conditions		
5 % increase	Δ 30	Δ 25
10 % increase	Δ 60	Δ 50
20 % increase	Δ 120	Δ 100

prevent short-term peak exposures. Supplemental regulations may be needed in countries with sharp exposure peaks, however.

Particulate Matter (PM) : Studies considered for the evaluation of PM-effects (8) were those in which PM exposure was expressed as the thoracic fraction (PM₁₀), i.e. those particles less than 10 μm in diameter that predominantly deposit in the lower respiratory tract. Some data were also available for fine particles of less than 2.5 μm in diameter (PM_{2.5}). Recent studies suggested that short-term variations in PM exposure were associated with health effects even at very low exposure levels. No threshold below which no effects occur could be derived from the current database. Therefore, no guideline value was derived. Rather, exposure-response relationships were provided, associating levels

of daily changes in average concentrations with changes in effects. Short-term exposures proved to be associated with changes in mortality and morbidity. Table 3 shows the estimates of relative increase in daily mortality, respiratory hospital admissions, reporting of bronchodilator use, cough and lower respiratory symptoms (LRS), and changes in peak expiratory flow (PEF) associated with a 10 µg/m³ increase in PM₁₀ or PM_{2.5}.

Table 4 contains an estimate of the effect of a three-day long episode with daily PM₁₀ concentrations averaging 50 and 100 mg/m³ on a population of one million people, having a 3-day average mortality of 100, a 3-day average number of respiratory hospital admissions of 75, and having 10,000 asthmatics using bronchodilators and/or experiencing asthma symptoms on any given day.

The risk estimates as given in *Tables 3 and 4* could be used by decision makers to decide on an acceptable risk.

Lead: The major toxic effects of lead were considered to be those affecting the blood and the nervous system. The critical effects in adults were considered to be

Table 3 : Summary of Relative Risk estimates for daily mortality, respiratory hospital admissions, bronchodilator use, cough and LRS reporting, and PEF changes associated with a 10 mg/m³ increase in the concentration of PM₁₀ or PM_{2.5}

Endpoint	Relative Risk	95 % Confidence Limits
Mortality, PM ₁₀	1.0070	1.0059-1.0082
Mortality, PM _{2.5}	1.0151	1.0112-1.0190
Respiratory hospital admissions, PM ₁₀	1.0084	1.0050-1.0117
Bronchodilator use, PM ₁₀	1.0337	1.0205-1.0470
Cough, PM ₁₀	1.0455	1.0227-1.0687
LRS, PM ₁₀	1.0345	1.0184-1.0508
PEF change (relative to mean), PM ₁₀	0.9987	0.9983-0.9991

Table 4 : Estimated number of subjects from a 1 million population experiencing health effects over a 3-days period characterized by a mean PM₁₀ concentration of 50 or 100 mg/m³

Health effect indicator	# of subjects affected by a three-day exposure of PM ₁₀ at :	
	50 mg/m ³	100 mg/m ³
Mortality	3,5	7
Respiratory hospital admissions	3	6
Person-days of bronchodilator use	5,100	10,200
Person-days of symptom exacerbations	6,000	12,000

the effects on haematological parameters. In children, cognitive deficit, hearing impairment and disturbed vitamin D deficiency were considered to be critical effects in addition. Blood lead levels (PbB) are good indicators of exposure. They also correlate very well with toxicological effects. The values considered for the health risk evaluation are based on population studies ; therefore, they apply to individuals only in a probabilistic manner. In adults, elevated levels of free erythrocyte protoporphyrin (FEP) were observed at blood lead levels of 200-300 µg/l and above. Cognitive effects were not observed at levels below 400 µg/l. In children, central nervous system effects, as assessed by neurobehavioural tests, are not observed at blood lead levels below 200 µg/l. Cognitive effects, as evidenced by global measures such as the psychometric Intellectual Quotient (IQ), were associated with blood lead levels between 100 and 150 µg/l. Some epidemiological studies provided evidence that such effects may even occur at levels below 100 µg/l. A critical level of 100 µg Pb/l blood as the lower value of the range at which cognitive effects are observed in children was accepted.

In deriving the air quality guideline value [9] on the basis of the LOEL of 100 µg/l PbB, it was considered necessary to ensure that at least 98 % of an exposed population, including pre-school children, do not exceed this critical level. This would require that the blood lead level is kept below 54 µg/l. Studies have demonstrated that Pb contributes through direct inhalation to blood lead levels of about 16 µg/l in adults and 19 µg/l in children. As lead in air contributes significantly to its uptake through other routes, it was estimated that 1 µg/m³ Pb in air would result in a blood lead level increase of 50 µg/l. Considering a maximal background blood lead level of 30 µg/l, lead in air should not contribute more than 24 µg/l PbB in order to keep the geometric mean level of PbB at 54 µg/l. This would require that lead levels in air be kept below 0.5 µg/m³. A air quality guideline value for lead of 0.5 µg/m³ was recommended. It was also recommended that additional preventive measures to reduce exposure of children to lead through other exposure routes be introduced to flag any air quality standard derived on the basis of this guideline.

Toluene : Exposure to toluene in the occupational environment has been associated with chronic effects on the central nervous system (CNS), in particular with neurobehavioural functional decrements. These effects are supported by observations in animal studies in which rat pups exposed to toluene demonstrated histopathological changes in the hippocampus. In addition, toluene exposure was associated with developmental decrements and congenital anomalies in humans and experimental animals. The lowest level of chronic (occupational) exposure to toluene unequivocally associated with neurobehavioural functional decrements is 322 mg/m³ (88 ppm). Women occupationally exposed to similar levels incurred higher spontaneous abortion rates and menstrual function disturbance.

As the reproductive effects were less conclusive, the effects on the CNS were taken as the basis for the derivation of the air quality guideline for toluene [10]. The LOAEL value of 332 mg/m^3 was first divided by a factor of 4.2 to adjust for continuous exposure. A total uncertainty factor (UF) of 300 was employed to account for interindividual variations (UF of 10), for the use of LOAEL instead of NOAEL (UF of 10), and an additional uncertainty factor of 3 to account for potential effects on the developing CNS. The resulting air quality guideline for toluene is $260 \text{ }\mu\text{g/m}^3$.

Comprehensive Risk Assessments of IPCS

The International Programme on Chemical Safety (IPCS) is a cooperative programme of the World Health Organization (WHO), the International Labour Organization (ILO) and the United Nations Environment Programme (UNEP). In the field of risk assessment, its main role is to provide, on a global basis, consensus assessments of priority chemicals (including air pollutants), and to promote the development, validation, use and harmonization of sound methodologies for risk assessment. The IPCS provides a number of comprehensive risk assessment documents, the most prominent of which are the Environmental Health Criteria monographs. Besides, evaluations of chemicals in different environmental media are conducted, and health- and/or environment-based guidelines for exposure are developed. In deriving guidance values for exposure to chemicals, the risk assessment paradigm of the National Academy of Sciences is followed [11]. The development of guidance values for exposure [12] is based on the calculation of a total intake from all sources. The process involves the identification of the critical effect(s) and the pivotal study (or studies), the derivation of a No (or Lowest) Observed Adverse Effect Level, the application of (preferably data-derived) uncertainty factors and the partitioning of the overall tolerable intake among all possible routes of exposure.

A number of air pollutants have been evaluated in the context of the Environmental Health Criteria. The most recent document dealt with nitrogen oxides [13]. With respect to effects on the environment, the effects of nitrogen oxides (NO_x) in air on terrestrial vegetation were evaluated. Phytotoxic effects included a reduction in photosynthesis and biomass production, and an increased sensitivity to other stresses (such as frost, drought or insect damage). At the level of plant communities and ecosystems, eutrophication dominates over toxicity, with the nitrogen causing reduction in biodiversity in nutrient-limited habitats. In deriving the critical level, results of fumigation experiments were employed. Generally, no effects on plants were seen at levels of NO_x below $100 \text{ }\mu\text{g/m}^3$. The critical level for NO_x -concentrations in air (NO and NO_2 added in ppb and expressed as in $\mu\text{g/m}^3$) was considered to be $30 \text{ }\mu\text{g/m}^3$. In addition to the critical levels, the effects of deposition of total nitrogen on a number of natural and seminatural terrestrial and freshwater ecosystems were evaluated. In

evaluating such effects, critical loads were derived on the basis of empirical data and steady-state soil models. They vary with the ecosystem examined with values being in the range of 5-50 kg N/ha/yr. Most values were in the range of 15-20 kg N/ha/yr, with the most sensitive ecosystems exhibiting critical load values of 5-10 kg N/ha/yr. It must be noted, however, that these values are derived from data on ecosystems in temperate climates. Nutrient-poor ecosystems in the tropics such as rain forests and mangroves, as well as arctic ecosystems may be more vulnerable.

Guidance values for human exposure to NO₂ were derived on the basis of controlled human exposure and epidemiological studies. With respect to acute, short-term exposure, the health effect of concern was considered to be the increased airway responsiveness in asthmatic persons exposed to levels of 380-560 µg/m³ (0.2-0.3 ppm) NO₂ for 0.5 to 2 h. In some studies, exposure to higher levels did not show a similar effect, however. Based on an effect level of 400 µg/m³, and considering a margin of safety of two, an air quality guideline for one-hour average daily maximum exposure was set at 200 µg/m³ NO₂ (~ 0.11 ppm). This value was considered adequate to protect most asthmatic individuals from experiencing NO₂-induced increases in airway hyper-responsiveness. This value should also provide protection against the occurrence of pulmonary function decrements in COPD patients and other individuals with already compromised lung function.

In evaluating long-term exposures, epidemiological observations of associations between increased respiratory illness in school children and indoor and outdoor exposures to NO₂ served as a basis. These observations were supported by animal experiments showing an increased susceptibility to respiratory infections and impairment of host defenses following subchronic or chronic exposure to NO₂. No clear NOAEL could be identified, however. A quantitative review of several large, well-conducted studies has shown an increase in lower respiratory illness among children aged 5-12 years exposed to annual average NO₂-levels of 38-56 µg/m³ (0.02-0.03 ppm). Significant health effects exist at an increased level of 0.015 ppm or higher, based on a background level of 0.008 ppm NO₂. An annual guideline value of 0.023 ppm, equivalent to 40 µg/m³ NO₂ was derived. This guideline should abate the most severe exposures. It was recognised that uncertainty surrounding the lifetime effects existed because studies have not extended beyond individuals older than 12 years.

Outlook

The work of the World Health Organization and the International Programme on Chemical Safety in the field of air pollution aims at providing Governments with adequate tools for the management air quality. It encompasses the provision of international consensus assessments of risks to human health and the environment from

exposure to air pollutants, and the development of tools to monitor air quality and its health impact at the international level, and to evaluate trends and intervention measures. In conducting such activities, cooperation with all Member States is a basic requirement.

BIBLIOGRAPHIE

1. World Health Organization, *Our Planet, Our Health*. Report of the WHO Commission on Health and Environment. WHO, Geneva, 1992.
2. Photochemical Oxidants Review Group, *Ozone in the United Kingdom*, Harwell Laboratory, Harwell, 1987.
3. Organization for Economic Cooperation and Development, *Environmental Indicators*, OECD, Paris, 1993.
4. World Health Organization, *Concern for Europe's Tomorrow*, Wissenschaftliche Verlagsanstalt, Stuttgart, 1995.
5. World Health Organization, *Air Quality Guidelines for Europe*, WHO, Regional Office for Europe, Copenhagen, 1987.
6. World Health Organization, *Update and Revision of the Air Quality Guidelines for Europe*, Report No. EUR/ICP/CEH 230, WHO, Regional Office for Europe, Copenhagen, 1994.
7. World Health Organization, *Methodology and Format for Updating and Revising the Air Quality Guidelines for Europe*, Report No. EUR/ICP/CEH 230/A, WHO, Regional Office for Europe, Copenhagen, 1994.
8. World Health Organization, *Update and Revision of the Air Quality Guidelines for Europe : Meeting of the Working Group on « Classical » Air Pollutants*, Report No. EUR/ICP/EHAZ 94 05/PB01, WHO, Regional Office for Europe, Copenhagen, 1995.
9. World Health Organization, *Updating and Revision of the Air Quality Guidelines for Europe : Report on the WHO Working Group on Inorganic Air Pollutants*, Report No. EUR/ICP/EHAZ 94 05/MT04, WHO, Regional Office for Europe, Copenhagen, 1995.
10. World Health Organization, *Updating and Revision of the Air Quality Guidelines for Europe : Report on the WHO Working Group on Organic Air Pollutants*, WHO, Regional Office for Europe, Copenhagen, in press.
11. National Research Council, *Risk Assessment in the Federal Government : Managing the Process*, National Academy of Sciences, National Academy Press, Washington, 1983.
12. WHO, *IPCS Environmental Health Criteria 170 : Assessing Human Health Risks of Chemicals : Derivation of Guidance Values for Health-Based Exposure Limits*, World Health Organization Geneva, 1994.
13. WHO, *IPCS Environmental Health Criteria 188 : Oxides of Nitrogen and Related Compounds*, World Health Organization Geneva, in press.
14. SCHWELA D. *Exposure to Environmental Chemicals Relevant to Respiratory Hypersensitivity : Global Aspects*, Proceedings of the IPCS Workshop on Environmental Chemicals and Respiratory Hypersensitization, in press.

Débat

Jean BONTOUX

Les évaluations de risques sont conduites dans le cadre de l'Union européenne, de l'IPCS et aussi de l'OCDE, mais il n'y a toujours pas de méthodes harmonisées au niveau international pour faire l'évaluation des risques. Comment faire pour mieux optimiser ces ressources ?

Klaus BEREND

Vous avez tout à fait raison. En ce qui concerne la classification des produits, il y a des efforts d'harmonisation mondiale. Les règles appliquées dans l'Union européenne sont assez proches des règles qui existent au niveau de l'OCDE où siègent la plupart des Etats membres de l'Union européenne. Il y a certaines différences entre l'Union européenne et les Etats-Unis en ce qui concerne l'approche de certaines questions, mais il y a des efforts d'harmonisation globale.

Bing Heng CHEN

Il y a beaucoup d'organisations nationales et internationales qui se préoccupent d'évaluation des risques. Plus particulièrement, l'IPCS et l'OMS sont en train de travailler en coopération avec l'OCDE sur un projet intitulé « Comment harmoniser l'évaluation des risques ? ».

LA NÉCESSITÉ D'UNE APPROCHE GLOBALE

Alimentation et évaluation des risques

Georges BORIES ⁽¹⁾

INTRODUCTION

L'aliment, qui satisfait à une fonction vitale de l'Homme, possède un contenu psychologique et social fort. Perçu comme vecteur de santé mais également de risque, il constitue un élément particulièrement sensible de notre société, et donne lieu à des réactions souvent émotionnelles dont les implications au plan politique et économique sont considérables. Paradoxalement, les préoccupations en matière de toxicologie alimentaire ont accompagné très étroitement le développement des technologies dans les domaines de la production agricole et de la transformation des produits au cours des quarante dernières années, et un système cohérent d'évaluation des risques s'est progressivement mis en place.

L'évaluation des risques en matière alimentaire revêt, en regard des autres risques environnementaux, un caractère spécifique qui tient à différents facteurs :

- l'aliment est généralement une matière très hétérogène, de composition complexe, non entièrement définie ;
- l'aliment est situé au terme d'une chaîne alimentaire complexe, et il est le vecteur d'une multitude de substances chimiques, souvent présentes à de très faibles doses, et d'agents biologiques (bactéries, virus, prions) issus de chacun de ces maillons, pouvant induire tout à la fois des risques chimiques et biologiques pour l'Homme ;
- le risque alimentaire couvre des degrés de gravité extrêmement différents, allant de la simple intolérance alimentaire (d'origine infectieuse ou allergique) à des effets physiopathologiques et toxiques plus ou moins sévères, de caractère aigu (choc anaphylactique) ou au contraire pouvant apparaître à long terme (cancer) ;
- les plantes alimentaires et les micro-organismes utilisés dans les fermentations font l'objet des premières applications du génie génétique ;
- l'aliment est enfin, du fait de son rapport avec la santé, un élément d'une extrême sensibilité dans l'esprit du consommateur des pays développés.

(1) INRA, Laboratoire de Xénobiotiques, 180, chemin de Tournefeuille, BP 3, 31931 Toulouse cedex.

LES PROCÉDURES D'ÉVALUATION DES RISQUES EN ALIMENTATION

L'évaluation des risques microbiologiques et chimiques relève d'approches scientifiques spécifiques. La « menace » microbienne est permanente mais généralement contenue par un effort constant visant à détruire ou à maintenir très bas le nombre d'invasisseurs potentiels. Ces multiples « agresseurs » possèdent cependant chacun des capacités d'adaptation considérables (mutations, transferts de résistances) et un pouvoir d'invasion (multiplication) redoutable, qu'il faut sans cesse déjouer. L'évaluation du risque repose sur la connaissance de la pathogénicité des micro-organismes pour l'Homme, et des conditions de leur prolifération. Les possibilités de transfert aux bactéries pathogènes pour l'Homme de facteurs de résistance aux antibiotiques, sont également considérées. La possibilité de contamination de l'Homme par l'agent de l'encéphalopathie spongiforme bovine constitue, au regard de l'appréciation du risque, une situation tout à fait particulière sinon unique. En effet, les connaissances scientifiques sur l'agent biologique responsable, la protéine prion, sont trop parcellaires pour que l'on puisse conclure définitivement sur les conditions du franchissement des barrières d'espèce et de l'infectiosité. Dans l'attente des développements scientifiques nécessaires, un risque potentiel existe, dont il n'est pas possible d'évaluer l'importance.

Le risque chimique est plus diffus, difficile à relier à une origine alimentaire exclusive hormis le cas d'intoxications aiguës, l'incidence à très long terme étant la plus redoutée. L'alimentation est en effet le vecteur de substances chimiques naturelles, de contaminants environnementaux, de résidus de produits agro-chimiques et vétérinaires, de composés néoformés lors des traitements technologiques des aliments et d'additifs intentionnels ajoutés directement dans les aliments destinés à l'Homme. Les aliments nouveaux, les produits dérivés des organismes génétiquement modifiés (micro-organismes, plantes) constituent également des sources de substances potentiellement toxiques. L'évaluation toxicologique de ces substances est réalisée dans des cadres réglementaires différents, mais sur des principes analogues. Les molécules chimiquement identifiées sont soumises à un ensemble de tests toxicologiques validés, qui permettent (ou non) de fixer une dose sans effet observable (DES) en retenant le test le plus critique. Le fait que ces substances soient appliquées ou administrées à des animaux ou à des plantes avant d'atteindre le consommateur humain, conduit à prendre en compte les biotransformations qu'elles subissent lors du passage dans ces organismes afin de déterminer la nature chimique et les quantités des résidus retrouvés dans les denrées alimentaires dérivées. Des effets toxiques très spécifiques sont également considérés, comme l'allergénicité des résidus ou la sélection de bactéries résistantes par les antibiotiques. L'application de facteurs de sécurité permet ensuite

de fixer une dose journalière acceptable (DJA) pour l'Homme. Enfin la prise en considération des modalités d'utilisation pratique de ces substances, et des consommations réelles des denrées alimentaires, conduit à fixer des limites maximales résiduelles (LMR) dans chacune d'entre elles. Ces limites servent ensuite de référence pour la mise en oeuvre des contrôles.

Les micro-organismes et les plantes génétiquement modifiés font l'objet d'un examen systématique par la Commission du Génie Biomoléculaire. La construction génétique proposée est examinée et évaluée en terme de nature et de stabilité du gène exprimé. Les protéines issues de l'expression du gène doivent faire l'objet d'études de digestibilité, et ces protéines et leurs produits de digestion sont également examinés aux plans de l'allergénicité et d'effets pharmacologiques éventuels.

L'épidémiologie dans le domaine alimentaire, qui s'évertue à mettre en évidence une relation de cause à effet entre diverses pathologies humaines et certains types d'alimentation, d'aliments, voire de certains composants de ces aliments, constitue un instrument d'évaluation du risque réel. Hormis le domaine des pathologies infectieuses où un même micro-organisme pathogène peut être mis en évidence chez l'Homme et dans un aliment, il est pratiquement impossible d'établir cette relation pour les substances chimiques compte-tenu de leur nombre et de leur présence aléatoire dans les aliments d'origine très diverse et souvent issus de mélanges.

L'HARMONISATION DES PROCÉDURES D'ÉVALUATION DES RISQUES

Un effort considérable d'harmonisation des procédures d'évaluation est réalisé au niveau européen et international. Du point de vue réglementaire tout d'abord, des lignes directrices ont été établies qui définissent le champ et la nature des études toxicologiques qui doivent être fournies à l'appui des dossiers d'homologation des pesticides, des médicaments vétérinaires et des additifs à l'alimentation animale. Des méthodes de référence validées sont également proposées. La mise en oeuvre au sein de l'OCDE, dès 1982, du principe des Bonnes Pratiques de Laboratoire, constitue une étape importante vers l'authentification de la « sincérité » des études, basée sur la traçabilité des résultats. Les mêmes résultats expérimentaux obtenus selon ces principes pouvant donner lieu à des différences d'interprétation par les experts privés ou gouvernementaux (FDA américaine, comités nationaux européens), l'expertise a été redoublée dans le cadre d'organismes internationaux indépendants (JECFA de la FAO/OMS, Codex Alimentarius). Il s'agit, partant des mêmes données toxicologiques, d'aboutir à la fixation de DJAs puis de LMRs consensus reconnues au plan international. Ces mesures constituent l'accompagnement des accords agricoles du GATT visant à libéraliser les échanges de denrées alimentaires.

En ce qui concerne les substances naturelles et les contaminants, le développement des recherches toxicologiques est de la responsabilité de la communauté scientifique internationale. Compte-tenu du nombre de toxiques naturels potentiels, et de la découverte constante de nouvelles molécules, un travail considérable reste à accomplir. Les substances réputées toxiques, et notamment cancérogènes, font l'objet d'évaluations périodiques par des instances internationales comme le Centre International de Recherche sur le Cancer de Lyon, qui les classent par catégorie de risque.

DE L'ÉVALUATION À LA GESTION DES RISQUES EN ALIMENTATION

La gestion des risques dans le domaine alimentaire consiste, sur la base des réglementations existantes, à s'assurer de la mise en œuvre de Bonnes Pratiques sur l'ensemble des filières :

- bonnes pratiques agricoles à la production, respectueuses des temps de retrait des médicaments vétérinaires ou du temps devant séparer la dernière application des pesticides de la récolte ;
- bonnes pratiques industrielles pour l'incorporation des additifs dans les aliments des animaux et l'alimentation humaine, ou la transformation des denrées alimentaires.

L'identification des points critiques (HACCP en hygiène alimentaire), l'auto-contrôle à chacun des niveaux des filières, et le super-contrôle par les autorités administratives de tutelle, constituent les instruments de cette gestion. En ce qui concerne les contaminants, la gestion du risque retenue vise à réduire progressivement les sources, et à fixer des doses tolérables prenant en compte l'état des technologies permettant d'en assurer la maîtrise et le contrôle. Ces doses évoluent progressivement vers des exigences plus grandes au fur et à mesure de l'amélioration de ces technologies.

Un point important à considérer est la modulation du risque liée aux consommations réelles, parfois extrêmement variables d'un groupe de population à l'autre. L'Observatoire des consommations alimentaires compile en France ces données.

Conclusion

L'évaluation du risque dans le domaine de l'aliment s'appuie sur les ressources de la toxicologie alimentaire. Comme les autres domaines de la toxicologie, celui-ci constitue une science « en marche » qui bénéficie des progrès réalisés dans les nombreuses disciplines scientifiques sur lesquelles elle s'appuie (biologie moléculaire, génétique, chimie analytique et structurale). Science probabiliste, puisqu'ayant recours à des fac-

teurs de sécurité pour extrapoler à l'Homme les résultats obtenus sur l'animal, elle conduit à déterminer un niveau de risque qui ne peut être nul, mais dont le résidu d'incertitude se restreint progressivement. Des mesures extrêmement conservatrices comme la « clause Delaney », aux Etats-Unis, consistant à exiger l'absence (tolérance zéro) dans les aliments d'additifs ou de résidus de substances « intentionnelles » réputés cancérigènes, vient d'être supprimée car jugée irréaliste face à l'abaissement considérable des limites analytiques de détection qui conduit à détecter des traces sans signification toxicologique. Un risque socialement accepté de un cancer pour un million d'individus (Food Quality Protection Act, 1996) sert de base à la prise de décision et aux mesures réglementaires qui en découlent (LMR).

Des progrès importants restent à faire au niveau des connaissances de base de phénomènes toxiques complexes tels que la cancérogenèse ou l'immunotoxicité, qui permettront de proposer des évaluations toujours plus pertinentes. Un accompagnement du développement des nouvelles technologies et biotechnologies, sur le plan de la sécurité alimentaire, est indispensable, et doit donner lieu au développement de méthodologies spécifiques. Compte-tenu de la complexité de la chaîne alimentaire et de l'intervention de nombreux acteurs, la gestion du risque demeure cependant un point crucial.

Débat

Jacques KUMMER

Je trouve que l'on parle souvent du cancer, mais les allergies ont été très peu traitées. Or cela me semble également un problème important puisque des gens peuvent être exposés de façon continue à des produits sans qu'il y ait le moindre effet qui se manifeste et tout à coup il peut se manifester. Je pense aussi au changement de comportement vis-à-vis des habitudes alimentaires. Certaines populations reçoivent toutes sortes d'aliments nouveaux venant de toutes les parties du monde. Certains ne sont pas sensibles et d'autres le sont. Je voulais avoir votre avis sur ce sujet.

Georges BORIES

C'est exact, mais il est difficile d'établir des relations directes de cause à effet. Il y a en effet une augmentation du nombre d'allergies actuellement, et des recherches sont conduites par un service mixte INRA-CEA qui essaie de mettre en évidence des allergènes à partir des sérums prélevés sur des patients allergiques hospitalisés. Effectivement, ces changements d'habitudes alimentaires, peuvent être à l'origine d'allergies qui restent heureusement à l'heure actuelle d'une fréquence relativement limitée.

Denis ZMIROU

Ceux qui travaillent dans le domaine de l'environnement ont l'impression, peut être erronée, que les données qui viennent du champ de l'alimentation, c'est-à-dire ce qu'apporte l'alimentation en matière d'exposition de l'homme, sont insuffisantes. Quand, dans notre activité scientifique, nous essayons d'établir des valeurs de référence ou d'estimer des expositions intégrées chez un individu tenant compte des différents médias, (l'eau, l'air, les sols, etc.), on va chercher des données sur la contribution de l'alimentation, et elles nous font défaut. Existent-elle ? Sont-elles nombreuses ? Vous nous avez parlé de normes de valeurs résiduelles admissibles ou de dose journalière admissible pour les médicaments vétérinaires, les pesticides, etc. Combien y a-t-il de produits pour lesquels existent des valeurs de référence sur lesquelles les uns et les autres peuvent s'appuyer ? Ne sont-ils pas relativement peu nombreux par rapport à ce qui est en cours dans d'autres milieux ? Un exemple classique est celui des nitrates. Ce n'est certainement pas un des grands problèmes de

santé publique, mais on est confronté au paradoxe qui veut que l'on va chercher des quantités de nitrates parfois très faibles dans l'eau alors que sans doute l'alimentation contribue, dans certaines conditions, à un apport extrêmement important.

Georges BORIES

Pour ce qui est des apports intentionnels, il y a déjà un nombre considérable de molécules qui font l'objet d'autorisations. Si on prend les pesticides, il y a au moins 400 molécules originales qui sont autorisées. Toutes ces molécules passent dans un système d'évaluation des conséquences biologiques qui intègre notamment la reproduction, mais pas l'allergie forcément, car on n'a pas de méthodes ; les méthodes utilisent ce qui se fait de mieux au point de vue validation toxicologique. Mais à côté de cela il y a le monde considérable des substances naturelles de biosynthèse des plantes, des champignons, notamment les mycotoxines, etc. Cela est du ressort des organismes publics de recherche, car ce ne sont pas les entreprises privées qui vont développer de la recherche dans ce domaine. Il y a là énormément de travail à faire. On découvre petit à petit des centaines de substances qui sont à des doses extrêmement faibles, mais qu'il convient de passer progressivement au crible de l'analyse toxicologique. Donc là il y a un monde extraordinairement complexe qui est relativement moins investigué. Certains travaux sont conduits, et le CIRC par exemple, publie régulièrement des résultats en matière de cancérogenèse. Mais il y en a énormément. Je rappellerais le fameux travail de Bruce AMES, en 1989, comparant la cancérogénicité de milliers de substances chimiques bien définies produites par l'homme et de molécules dites « naturelles », et montrant que les plus nocives n'étaient pas toujours celles que l'on croit.

LES ACTEURS PROFESSIONNELS

De nouveaux champs, de nouveaux métiers, de nouvelles pratiques

Présidence : André CICOLELLA

INTRODUCTION DES EXPOSÉS

Nous allons poursuivre nos discussions en nous interrogeant sur la place des acteurs professionnels qui interviennent à l'interface entre l'évaluation et la gestion des risques. En préparant ce programme, nous avons, en effet, pensé qu'il était intéressant de connaître la façon dont les professionnels traitent ces questions et l'évolution de leurs pratiques. Le champ santé-environnement peut être abordé soit à partir des aspects de santé, soit par le volet environnemental. Nous avons donc sollicité des médecins – médecins de santé publique et médecins du travail – et des spécialistes de l'environnement – hygiénistes du travail et ingénieurs du génie sanitaire.

Alain CANTINEAU ⁽¹⁾

Les Objectifs de la Santé au Travail

Actuels

Les rôles octroyés à la médecine du travail actuel ont été définis en 1946. Ils ont en fait peu évolué depuis, en raison du cadre rigide de la réglementation :

- préservation de l'état de santé du fait des conditions de travail,
- amélioration de celles-ci,
- surveillance médicale,
- détermination de l'aptitude médicale, qui s'est renforcée depuis 1979.

(1) Consultation pathologique professionnelle, Hôpital civil de Strasbourg, 67091 Strasbourg cedex.

Contexte, Perspectives

Les directives européennes et les directives et recommandations du BIT tendent à une obligation d'évaluation des risques au travail. Cette obligation est faite aux employeurs qui doivent désigner des salariés pour cela. Cette démarche n'est pas reconnue par les instances européennes pour le dispositif existant en France actuellement. Les services médicaux du travail ne sont pas reconnus comme remplissant cette obligation.

De la médecine du travail à la santé au travail. Cette évolution de la prise en compte des problèmes de santé au travail, est de plus en plus marquée à travers l'Union européenne. La santé des travailleurs est en effet un des paramètres de la compétitivité des entreprises.

La démographie médicale liée au numéris-clausus en vigueur dans les UFR médicales aboutit à une très nette diminution des médecins en général, et des médecins du travail en particulier. Ce phénomène devrait se poursuivre encore une bonne dizaine d'années. La reprise en main de la politique de santé au niveau national devrait permettre une amélioration partielle de la situation en médecine du travail, mais le déficit dans d'autres spécialités devrait limiter ces possibilités. Le champ des préoccupations de la médecine du travail devrait s'élargir vers la santé au travail, et même vers des missions de santé publique pour des populations en voie de marginalisation et d'exclusion.

La promotion de la santé

Elle comporte plusieurs volets

- L'éducation sanitaire qui permet d'augmenter les connaissances sanitaires de la population concernée.
- La formation aux techniques d'auto-surveillance et d'auto-entretien de la santé.
- L'évaluation des risques au travail qui est à ce jour une obligation du responsable de l'entreprise.
- La prévention.
- Le dépistage des affections d'origine professionnelle.
- Le dépistage d'affections non professionnelles.
- Le suivi post-emplois des personnes exposées à des risques à manifestation tardive tels les cancers, les pneumoconioses, certaines neuropathies, etc.
- Les actions programmées afin d'obtenir un changement du comportement tant au niveau individuel que collectif.

Evaluation des risques

L'obligation réglementaire en est faite aujourd'hui aux chefs d'entreprise. Cette démarche passe par l'identification des dangers, la connaissance théorique du retentissement sur la santé, l'étude des conditions réelles d'utilisation des produits et de réalisation de la tâche, une forme de modélisation du risque. Cela est facilité par l'étude participative des conditions réelles de travail et la discussion sur la réalité et l'importance du risque collectif et individuel. Cela nécessite de prendre en compte des risques à expression tardive comme les cancers, les pneumoconioses, les risques génétiques et sur la reproduction. L'importance du développement de la pathologie respiratoire (asthme) ou de fibroses et de cancers quand l'expression est plus tardive et l'exposition moins importante.

Le retentissement sur la santé mentale est l'un des grands enjeux de demain. Il est lié à l'organisation du travail d'aujourd'hui. Sa prise en compte nécessite des médecins particulièrement formés et ayant le temps nécessaire à accorder à l'expression de la souffrance de l'ensemble des travailleurs de l'opérateur au directeur général, l'une des conséquences étant la démotivation des travailleurs, avec des conséquences sanitaires et sur la production de l'entreprise. Elle se manifeste parfois par des actes délicieux ou de sabotage. L'évaluation en est particulièrement difficile.

Le conseil aux entreprises, aux salariés et aux employeurs

Cette activité qui est très éloignée de la prescription médicale habituelle demande un véritable apprentissage. Elle doit porter sur les sujets les plus variés ayant un retentissement sur la santé au travail. Les propositions d'amélioration des conditions de travail doivent être négociées et planifiées. Elles doivent intégrer la perspective d'un maintien de l'emploi et dans le même temps une amélioration de la production. Le conseil doit s'élaborer en équipe et se négocier aussi bien avec la structure qu'avec l'individu.

L'aptitude médicale

Elle doit être fondamentalement différenciée de l'aptitude professionnelle. Elle doit intégrer l'orientation et le reclassement des handicapés ainsi que des personnes qui deviennent inaptes dans l'entreprise. Si la définition de l'aptitude doit être, sans doute, maintenue pour des postes à responsabilité, sa pérennité doit être discutée pour tous les autres cas. Ceci d'autant qu'aujourd'hui elle est complètement dévoyée dans la pratique quotidienne. Cette dernière est en effet guidée par des préoccupations sociales, ou réalisée dans une ignorance totale de la réalité des conditions de travail (intérimaires, Toutes Petites Entreprises).

Le suivi médical

Il doit être modulé et adapté aux risques (évalués) et à leurs retentissements sur la santé. Il doit tenir compte de la réalité des risques, des conséquences sanitaires parfois tardives. Les moyens réels doivent être donnés aux médecins et infirmières. La nature même du suivi et sa répartition entre le médecin et l'infirmière doivent être repensées et réorganisées.

L'animation et la coordination des équipes

Ce point est particulièrement délicat. C'est un point d'achoppement et de conflit entre médecins, hygiénistes et ingénieurs d'hygiène et de sécurité dans tous les pays développés, chacun prétendant à la prééminence. En réalité, quand on analyse la façon dont les problèmes se posent on se rend compte que les situations sont très variables selon qu'il est nécessaire de quantifier un risque physique, toxique, ou psychique. Le tout médical risque de pointer les problèmes essentiellement sur les individus ; le tout technique risque d'être inféodé à l'employeur en perdant son objectivité ; le tout psychologique risque de perdre de vue les contraintes des entreprises. Cette activité nécessite des compétences de gestion du personnel à minima, de gestion des groupes, etc... et donc des formations particulières. On peut donc vraisemblablement envisager différents cas de figure selon les compétences des individus et la nature des problèmes posés. Quoi qu'il en soit celui ou celle qui remplirait cette fonction devrait avoir une totale indépendance vis-à-vis de l'entreprise, tout en ne méconnaissant pas les préoccupations de celle-ci. On peut dans une telle perspective vraisemblablement envisager que cette responsabilité soit partagée, ou change de titulaire au fil du temps, en découplant les fonctions dans ce domaine de l'activité sur les problèmes de santé au travail.

Evolution des Populations Cibles

La notion de travail

Le travail évolue très fortement sous la poussée de la compétitivité et des impératifs financiers. Il est indispensable de prévoir une couverture de tous les Salariés : fonctionnaires, professions libérales, artisans, travailleurs à domicile, etc.

Le lieu de travail évolue également. On observe un développement du travail à domicile, du télétravail, du travail dans d'autres entreprises que celle qui ont réalisé l'embauche, etc. Le temps de travail évolue. Les ateliers flexibles se développent de même que le temps partagé (voulu ou non). D'une façon générale on observe une réduction globale du temps de travail. Cependant cette notion doit être modulée. En

effet il y a dans le même temps une forte augmentation des horaires pour certains secteurs ou certains individus dans les entreprises, et dans le même temps il y a par ailleurs du chômage technique.

Les modes d'organisation du travail sont aussi en constante évolution. C'est ainsi que cohabitent diminution de la hiérarchie, augmentation des responsabilités qualité totale, gestion participative du personnel. La rigidification des procédures et le développement du juste à temps entraînent des incertitudes quant à l'organisation du travail à court terme. Il y a de fortes contradictions entre prescrit et réel : demande de qualité, mais dans le même temps exigence de quantité.

La diminution globale des risques physiques et des risques chimiques est réelle, mais dans le même temps il y a persistance de hiatus dans l'organisation du travail. L'externalisation de risques, l'augmentation du travail précaire limitent les possibilités d'expression par les salariés des craintes et des affections bénignes précurseurs d'affections plus graves.

La notion de santé

Etat de bien-être physique, psychique, mental et social, cette notion a, elle aussi, évolué vers un état dynamique en construction, en perpétuel devenir. Une meilleure sensibilisation aux problèmes de santé monte dans toute l'Europe de l'Ouest, mais elle est associée à une moindre possibilité d'intervention sur les éléments susceptibles de la modifier (contraintes économiques et sociales, baisse du syndicalisme, etc.). Le besoin d'accomplissement dans le travail n'est pas réalisé. Des individus surqualifiés (Bac + 3 ou 4) sont employés à des tâches répétitives très inférieures à leurs qualifications et à leurs aspirations. Par ailleurs le niveau de santé des travailleurs est plus élevé que celui des travailleurs précaires et des exclus.

La santé au travail

Aujourd'hui pour beaucoup, l'objectif essentiel est de conserver le travail, quelles que soient les conditions. La santé en terme médical (somatique notamment) passe au second plan, après le travail, le souhait de s'épanouir dans le travail n'est que rarement envisageable.

Les conditions physiques de travail et les risques toxiques se modifient, mais perdurent, notamment à l'occasion de rupture dans l'organisation, de perte de charge dans le transport. Certaines activités maintiennent une forte activité musculaire et posturale (agroalimentaire, sous-traitance automobile, etc). L'externalisation des risques aboutit à une augmentation des risques physiques et toxiques pour les populations de travailleurs à statut précaire (CDD, temporaires, intérimaires). Ceux-ci représen-

tent en outre, une population mouvante très difficile à suivre au plan médical. Ils cumulent à la fois un excès de risques professionnels, de risque sanitaire en général, une moindre culture sanitaire, un niveau de connaissance inférieur à la moyenne. Les conditions psychiques et mentales prennent une place croissante, en particulier sous l'influence de la démarche qualité. Pour l'organisation du travail, le juste à temps se développe, entraîne des contraintes nouvelles sur l'organisation du travail.

Des moyens à inventer

Les moyens doivent évoluer : les moyens matériels - humains - financiers - le temps disponible pour les intervenants. En outre la démographie en médecine du travail, va aggraver le déficit médical rendant totalement utopique l'application de la législation française actuelle.

Le travail en équipe multidisciplinaire

La tentation du médecin omnispécialiste est dépassée. Il ne pourra jamais aboutir à un niveau de connaissance suffisant en métrologie des risques physiques, en connaissances techniques pour proposer des solutions techniques, en toxicologie, en analyse du risque, en analyse de laboratoire, en épidémiologie en même temps. En outre il est inadmissible à une période où l'on va manquer de médecins du travail que ceux-ci consacrent leur temps à des tâches qui peuvent être au moins aussi bien remplies par des techniciens.

Par contre on peut envisager des sur-spécialisations au sein d'un même service médical : ergonomes, épidémiologistes, toxicologues, psychiatres ou psychologues. Le credo du travail en équipes pluridisciplinaires devient progressivement une réalité. On voit apparaître de nouveaux métiers sous d'anciennes appellations : médecin du travail - infirmière (leur rôle doit s'accroître, elle est l'élément de base de l'équipe de santé au travail avec le médecin) – hygiéniste (technicien - ingénieur - ergonomes) – psychologues spécialement formés pour l'approche en milieu de travail sous l'angle de la santé.

Les modalités d'intervention

Elle se fait par analyse des conditions de travail, l'évaluation des risques, les études en vue d'élaborer des propositions participatives concrètes d'améliorations des conditions de travail, des propositions de modifications.

Des relations avec les branches professionnelles d'activité pour les PMI-PME et surtout les TPME-TPME, doivent se développer pour une meilleure efficacité. De nombreuses expériences dans ce domaine ont d'ores et déjà démontré l'intérêt de cette

approche et l'intérêt qu'y voient les entreprises concernées. Des réseaux de veille avec des observatoires de la santé au travail appuyés sur des instituts régionaux de santé au travail, doivent se mettre en place. Ils doivent eux-mêmes, être en réseau avec les services de santé au travail. Cela sous-entend un accroissement des connaissances en épidémiologie. Celle-ci est d'ailleurs un des moyens les plus efficaces de connaître la réalité actuelle du retentissement sur la santé des conditions de travail actuelles.

Ces interventions doivent être programmées et planifiées à partir de l'identification de danger qu'aura fait le médecin ou l'infirmière. Elles seront la base de la prise en compte des risques professionnels. Elles doivent être participatives, et les équipes de santé au travail doivent être rompues à la psychologie et à la sociologie du travail. Elles doivent comporter un psychologue du travail en leur sein.

Cependant il est également nécessaire de pouvoir répondre à une sollicitation des travailleurs ou de l'entreprise elle-même. La découverte d'un problème grave ou aigu doit pouvoir faire l'objet d'une intervention rapide. Pour cela une certaine souplesse dans l'organisation et la planification doit être prévue.

Le financement

Des modalités de financement multiple sont à envisager. Certes l'entreprise doit rester le maître d'œuvre, et par conséquent le financier principal de la santé au travail. Mais d'autres sources de financement doivent être ouvertes. Le nombre important de maladies professionnelles non reconnues, et non prises en compte par le système accident du travail - maladies professionnelles, au profit du régime général, incite à envisager une participation de ces deux régimes au financement des services de santé au travail. Cela peut être envisagé sur des programmes ou des actions thématiques régionales.

Les assurances complémentaires, et la mutualité sont pour des raisons analogues concernées par l'indemnisation, et par conséquent par la prévention et la veille médicalisée. Des fonds destinés à la santé publique, à l'éducation sanitaire, à la promotion pour la santé devraient également concerner les services de santé au travail. Les services de santé au travail doivent en effet prendre en charge la promotion de la santé sur les lieux du travail, afin de limiter la dégradation de l'état sanitaire lors de la perte d'emplois.

Démarche qualité

Cette approche est devenue une constante du milieu industriel, et une démarche de base dans les entreprises. Les services de santé au travail manqueraient gravement à leurs obligations vis-à-vis des entreprises s'ils ne prenaient pas en compte cette obli-

gation. En outre ils risqueraient de se marginaliser, et donc de voir diminuer leurs possibilités d'action s'ils ne respectaient pas les règles qui guident les entreprises aujourd'hui.

Conclusion

La Santé au travail prend lentement la place de la médecine du travail. Elle doit rester sous la responsabilité des médecins du travail, pour des raisons éthiques, et de protection des salariés. Toutefois les médecins ne doivent pas rester les seuls professionnels investis dans la santé, ils doivent être entourés d'autres professionnels de la santé (au sens large du terme). Ceux-ci comme les médecins doivent avoir une formation adaptée dans ce but, et qui prenne en compte cette multidisciplinarité, ainsi que le travail en équipe.

Une réflexion sur le statut du personnel est nécessaire. L'ensemble de celui-ci doit être dans le service de santé au travail, en dehors de la hiérarchie de l'entreprise. La santé au travail a, dans la santé publique, une place prépondérante, originale et singulière :

- Elle représente une capacité irremplaçable et déterminante d'action sur la santé des populations.
- Originale par sa population-cible particulière.
- Singulière par ses objectifs sur la santé et sur le travail.

La nécessité d'élaborer une démarche qualité pour les services de santé au travail se fait de plus en plus pressante. Cette démarche doit intervenir tant dans l'organisation administrative que dans la prise en compte des risques professionnels et dans l'action des équipes de santé au travail elles-mêmes. On ne peut dans le domaine de la santé au travail rester dans une obligation de moyens quant à la santé de la collectivité de travail, mais il faut tendre à une obligation de résultat en terme de collectivité : évaluation des risques, diminution des maladies professionnelles, diminution des accidents, mieux être au travail, meilleure insertion dans l'entreprise, etc.

La nécessité d'élargir les équipes de médecine du travail au profit d'autres professionnels, infirmières réellement formées devient de plus en plus pressante. Les techniciens d'hygiène et de sécurité doivent être formés à la démarche de la santé au travail, et non pas au seul risque technologique ; les auxiliaires formés à l'approche psychologique particulière des individus atteints d'affections neuropsychiques et neuropsychologiques liées au travail. Les médecins du travail doivent élargir leurs compétences dans le domaine de l'évaluation des risques professionnels certes, mais aussi à la gestion d'équipes formées de professionnels venants d'horizons très divers.

La démarche doit faire appel plus systématiquement à la stratégie de détermination d'objectifs négociés avec les partenaires sociaux. En effet les individus et les entreprises doivent s'approprier la notion de santé pour que celle-ci pénètre jusqu'à la cause même des risques professionnels. L'élaboration de projet permettant d'évaluer l'action, doit petit à petit se généraliser. Elle doit s'accompagner de la mise en place de responsable de projet ou de chef de projet. Celui-ci pouvant être un médecin, un hygiéniste, un ingénieur ou une infirmière, selon le cas.

Guy BOURGEOISAT ⁽¹⁾

La situation actuelle de l'hygiène du travail

Selon le code du travail, le chef d'établissement est responsable des conditions d'hygiène et de sécurité dans l'entreprise. Récemment, la directive européenne 89/391 CEE de juin 89 impose au chef d'établissement l'évaluation des risques au travail pour la santé et la sécurité. Pour se faire, la directive prévoit la désignation par l'employeur de salariés compétents dans le domaine.

Cette notion n'a pas encore été transposée de cette façon dans la réglementation française. L'évaluation des risques dans les entreprises est réalisée pour la sécurité et la protection de l'environnement et en milieu du travail pour certains agents. Les fonctions sécurité et environnement sont généralement couvertes dans l'industrie (ingénieurs sécurité, ingénieurs environnement).

Pour la santé au travail, il est souvent admis que le médecin du travail couvre ce domaine, dans le cadre de son tiers temps qu'il doit passer dans le milieu du travail. Depuis de nombreuses années de grandes entreprises ont compris que la tâche était trop lourde pour le médecin du travail et qu'il ne pouvait tout à la fois remplir son rôle réglementaire de surveillance de la santé des travailleurs et assurer une action efficace en milieu du travail. Par ailleurs, bien qu'utilisant des méthodes similaires, l'ingénieur sécurité ou l'ingénieur environnement n'est pas pleinement compétent dans le domaine de la santé au travail. La mise en place d'hygiénistes du travail permet de compléter le dispositif technique de la prévention en milieu du travail. Pour que cette nouvelle compétence soit pleinement opérationnelle, chacun doit prendre conscience que la santé, comme la sécurité et l'environnement, doit être protégée de manière préventive au travail.

(1) 3M France, BP 28, 95250 Beauchamp.

L'hygiène du travail, une compétence à développer

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, l'hygiène du travail permet d'anticiper, de reconnaître, d'évaluer et de maîtriser les dangers pour la santé dans l'environnement du travail. Elle a pour objectif la protection de la santé des salariés et de leur bien être, ainsi que la protection de la communauté dans son ensemble.

L'hygiéniste du travail a pour rôle de prévenir les risques pour la santé au poste de travail en analysant les risques chimiques, physiques, biologiques et les situations de travail qui causent à terme des maladies professionnelles ou qui conduisent à une altération de la santé ou du bien-être des salariés. Son rôle est double ; il aide le chef d'établissement ou d'entreprise à remplir pleinement ses obligations et il contrôle la bonne application des actions de prévention dans le but de protéger la santé des salariés et par voie de conséquence, l'entreprise qui l'emploie. Selon la structure dans laquelle il évolue, il anime et gère le programme d'hygiène du travail et participe activement à l'élaboration et au suivi des plans annuels d'action de ou des établissements de l'entreprise.

Son rôle, essentiellement technique, vient en complément de celui du médecin du travail avec qui il entretient des relations privilégiées. De plus, il doit aussi travailler dans des équipes pluridisciplinaires et doit avoir des notions étendues en droit du travail, sécurité du travail, sécurité des procédés, qualité, environnement, maintenance, bureau d'étude, analyse, toxicologie, statistique, épidémiologie, ergonomie et gestion. L'hygiéniste du travail se cantonne aux activités d'analyse et d'amélioration des conditions de travail en étudiant les postes de travail et leur environnement.

La compétence de l'hygiéniste du travail

S'agissant d'une compétence spécifique, la personne ayant cette compétence est hygiéniste du travail au moment où elle la pratique. La formation initiale peut être celle d'ingénieur, de médecin du travail, d'infirmière ou technicien selon le niveau d'intervention en entreprise.

On distinguera deux niveaux de compétence : un niveau technicien hygiéniste principalement axé sur la métrologie et un niveau hygiéniste du travail qui couvre l'ensemble des compétences nécessaires.

L'hygiéniste du travail pourra être employé par une entreprise, par un organisme de contrôle ou travailler en inter-entreprises. De cette manière l'ensemble du milieu du travail sera couvert ; les entreprises quelle que soit leur taille mais aussi les collectivités territoriales et les administrations.

Le technicien hygiéniste, sous l'autorité d'un chef de service, sera apte à :

- comprendre les procédés de fabrication,
- analyser les situations de travail,
- étudier les risques d'exposition des employés,
- mesurer les niveaux d'exposition,
- en interpréter les résultats,
- faire un rapport de mesures dans lequel des recommandations seront proposées. L'hygiéniste du travail généralement sous l'autorité d'un chef d'établissement ou d'entreprise, en plus des compétences du technicien hygiéniste, aura un rôle de gestion du programme d'hygiène du travail pour le ou les établissements de l'entreprise.

Il aura une formation plus étendue que celle du technicien hygiéniste, et adaptée à son rôle dans l'entreprise.

Dans sa sphère de responsabilités, l'hygiéniste du travail devra :

1. Diriger le programme Hygiène du Travail.
2. Participer à la conception de nouvelles installations et technologies consistant à une meilleure protection de la santé.
3. Etudier l'environnement du travail :
 - étudier les opérations et les procédés du travail, obtenir tous détails sur la nature du travail, matériaux et équipements utilisés, les produits et sous-produits ainsi que les conditions d'intervention des employés,
 - faire les mesures appropriées pour déterminer l'importance de l'exposition et des nuisances subies par les employés et le voisinage. En faisant cela il devra :
 - choisir les méthodes et les instruments capables de telles mesures,
 - personnellement ou par l'intermédiaire de techniciens placés sous son autorité, conduire ces mesures,
 - étudier et tester les matériaux utilisés dans les opérations du travail,

en concertation avec le médecin du travail, être attentif à la qualité des indicateurs biologiques quand de telles indications pourraient aider à définir l'importance de l'exposition professionnelle.

4. Interpréter les résultats des mesures sur le milieu du travail en terme de nature des dangers, risque pour la santé, diminution de l'efficacité des employés, nuisances ou dommages pour la collectivité et présenter des conclusions précises de façon à faciliter la tâche du management et des administrations concernées. Les solutions proposées doivent être optimi-

- sées de manière qu'elles soient techniquement faisables, économiquement supportables et socialement acceptables.
5. Prendre les décisions nécessaires à la bonne exécution des plans d'évaluation et les programmes de maîtrise des risques et, quand cela est nécessaire, conseiller sur les procédures qui conviennent pour la protection du milieu du travail.
 6. A partir de la réglementation, définir les règles, standards et procédures qui permettent d'assurer des conditions de travail préservant la santé des employés et prévenant toute nuisance à la communauté.
 7. Préparer les textes appropriés à l'étiquetage des produits et matériaux manipulés par les employés ou les clients.
 8. Participer aux programmes d'information et de formation de l'ensemble des acteurs de l'entreprise ainsi que du public dans les domaines de la prévention des risques professionnels et des nuisances pour la collectivité.
 9. En tant qu'expert,
 - Aider à informer les administrations et les organismes de l'État dans le domaine de l'hygiène du travail, et contribuer à l'élaboration des futures réglementations.
 - Participer aux études épidémiologiques qui ont pour objectifs :
 - de repérer la possible survenue de maladies professionnelles ;
 - d'établir ou d'améliorer les valeurs limites d'exposition ou standards comme guide pour la protection de la santé et de l'environnement du travail.
 - Promouvoir les recherches pour faire avancer la connaissance des effets du travail sur la santé et les moyens de prévenir les atteintes à la santé.

De la formation à la certification

Pour couvrir ces compétences, la formation nécessaire reste à faire bien que des tentatives intéressantes se développent actuellement. Le programme proposé par l'OMS est une base sérieuse à ne pas négliger car elle s'inscrit dans une vue globale de l'hygiène au travail et colle bien aux préoccupations à l'échelle européenne. Cette formation peut être complétée par une mise en place d'une certification professionnelle qui permettrait une reconnaissance de compétence. La certification est à assortir d'une mise à jour des connaissances permanente qui permet de valider la compétence dans le temps.

Formation et certification en hygiène du travail sont déjà mises en place dans de nombreux pays (Etats-Unis, Royaume-Uni, Australie, Japon, Pays-Bas, Italie, Canada, Suisse...).

Conclusion

L'hygiène du travail est une nouvelle compétence à développer en France. Les entreprises qui ont mis en place des hygiénistes du travail sont encore peu nombreuses. Pour permettre de protéger la santé au travail, cette compétence est nécessaire et vient en complément des compétences sécurité et environnement dans l'entreprise et se situe en amont des activités traditionnellement couvertes par le médecin du travail. La santé au travail est une notion à étendre à l'ensemble du monde du travail : l'employé est responsable de sa santé et a le devoir de la protéger, l'entreprise de par son activité doit mettre en œuvre les moyens adaptés pour protéger la santé de ses employés de manière préventive. Le médecin du travail ne doit plus être le seul comptable de la santé en entreprise et doit travailler en harmonie avec tous les acteurs de l'entreprise au sein d'équipes pluridisciplinaires. L'introduction d'hygiéniste du travail sera une aide précieuse pour le médecin du travail mais aussi permettra aux chefs d'entreprise de couvrir leurs besoins en matière de prévention des risques pour la santé.

Alexis ARMENGAUD (1)

Le contexte actuel de restructuration des services déconcentrés du ministère de la Santé avec création d'agences, associé à une demande de sécurité sanitaire accrue de la part de la population, devrait favoriser l'implication des médecins inspecteurs de la Santé Publique de ce nouveau champ d'interventions, l'évaluation des risques en Santé Environnementale.

Ce contexte favorable pour développer l'évaluation des risques en Santé environnement, dans les services déconcentrés du Ministère de Santé, nécessite de profondes restructurations et un dégraissage massif des tâches administratives des médecins inspecteurs de la Santé ainsi qu'un recentrage sur leurs missions de Santé Publique.

Le savoir-faire et le positionnement actuels des médecins inspecteurs de la Santé Publique sont partiels dans ce domaine. Des expériences ponctuelles sont acquises lors de la situation de crise sanitaire et sur la base du volontariat. La plupart hésitent à s'engager dans ce domaine complexe et consommateur de temps, non reconnu par l'autorité sanitaire alors que leurs tâches sont nombreuses et lourdes.

Le médecin inspecteur de la Santé Publique est animateur et coordinateur local de réseaux d'intervenants de terrain, et connaît les relais potentiels d'expertise. Le

(1) Cellule Intervention Epidémiologique, DRASS, 23-25, rue Borde, 13285 Marseille cedex 8.

médecin inspecteur de la Santé Publique assure un niveau de synthèse locale. Il caractérise une situation, confirme l'existence ou non d'un problème de Santé Publique. Si nécessaire, il constitue un groupe d'expertise pour engager une démarche formalisée d'évaluation des risques, et propose des priorités d'action à l'autorité sanitaire.

Le médecin inspecteur de Santé Publique œuvre dans le processus de perception du risque en tant que traducteur. En interne, auprès de l'autorité sanitaire et préfectorale, et en externe en participant à l'élaboration des messages à l'information des médias et des citoyens. Son travail de traduction des résultats de l'expertise scientifique permet le rapprochement des compétences des experts, des préoccupations des citoyens.

Beaucoup reste à faire pour que les services déconcentrés du ministère de la Santé puissent investir de manière structurée le champ de l'évaluation des risques de Santé Environnement. Cependant les DDASS/DRASS disposent d'un atout, le « binôme », médecin Inspecteur de Santé Publique/Ingénieur du Génie Sanitaire. Les Médecins Inspecteurs de la Santé Publique (MISP) et les Ingénieurs du Génie Sanitaire (IGS) ont des compétences très complémentaires en Santé Environnement, les uns, repérant et traitant des pollutions environnementales dans les différents compartiments du milieu naturel, les autres, surveillant et évaluant les effets sanitaires néfastes pour identifier les déterminants environnementaux à contrôler.

A la fois chez les Médecins Inspecteurs de la Santé Publique et chez les Ingénieurs du Génie Sanitaire, persiste une dichotomie d'approche ; « un rôle tutelle, contrôle, Inspection/Santé Publique » pour les MISP, et « approche environnementale normative/approche sanitaire » chez les IGS. Le renforcement du Rôle Santé Publique et approche sanitaire, avec individualisation d'un pôle de Santé Publique, faciliterait l'instauration d'une interface IGS/MISP élément indispensable pour le développement de l'évaluation des risques.

Un objectif clairement affiché de recentrage sur une démarche Santé Publique et une approche sanitaire des problèmes de santé environnement, constituent des préalables à la restructuration du champ d'exercice des Médecins Inspecteurs de la Santé et des Ingénieurs du Génie Sanitaire. Cet objectif doit ensuite être mis en moyens avec réorientation des missions des MISP, dégraissage de leurs tâches administratives, mise à disposition d'outils techniques, engagement d'un programme de formation en évaluation des risques et enfin constitution d'équipes disponibles et armées à ces nouvelles pratiques professionnelles.

Des liaisons devraient être établies et enrichies avec les experts spécialisés des instituts, agences et universités (IPSN, INERIS, RNSP, CEA, OPRI, IFREMER, Universités...), des coopérations existantes devraient être renforcées avec les autres acteurs locaux des services de l'Etat en interministériel (Vétérinaires des DSV, IGREF des DDA, IGS des services Santé Environnement des DDASS/DRASS, techniciens des DCCRF,...).

L'intégration des centrales opérationnelles Santé (SAMU 15, CODIS 18, Centre Anti-Poison CIRT...) et l'implication des réseaux d'acteurs de terrain de Santé Publique devraient être améliorées.

Dans ces conditions les MISP pourraient mettre en œuvre avec crédibilité, en tandem avec les IGS, des techniques d'évaluation des risques en Santé environnement, ils pourraient participer à l'évaluation du volet sanitaire des études d'impact (installations classées et autres) apporter un savoir-faire renforcé lors des plans ORSEC, PPI, Plan Rouge, et coordonner les travaux d'Evaluation des Risques en Post accidentel (PPA), lorsque des populations exposées à des agents susceptibles de présenter des dangers pour la santé, doivent être suivies.

Enfin les Médecins Inspecteurs de la Santé Publique, qui ont un savoir-faire en programmation d'actions de Santé Publique, pourraient proposer des mesures préventives (éducation sanitaire, dépistage, surveillance épidémiologique, prise en charge sanitaire) ; en cohérence, et intégrées parmi les autres problèmes de santé de la population exposée à un risque environnemental. La mise en place des actions devant s'effectuer en partenariat avec la population et les nombreux acteurs institutionnels susceptibles de participer à la Gestion des Risques.

Jean-Luc POTELON ⁽¹⁾

Introduction

Le profil des ingénieurs du génie sanitaire, notamment ceux qui oeuvrent au sein du ministère de la Santé, a largement évolué depuis la création de la formation à l'ENSP en 1962 et l'habilitation à décerner le titre en 1972. De préoccupations essentiellement orientées vers les techniques du génie sanitaire, leurs fonctions ont progressivement changé au profit d'une gestion globale du champ santé-environnement.

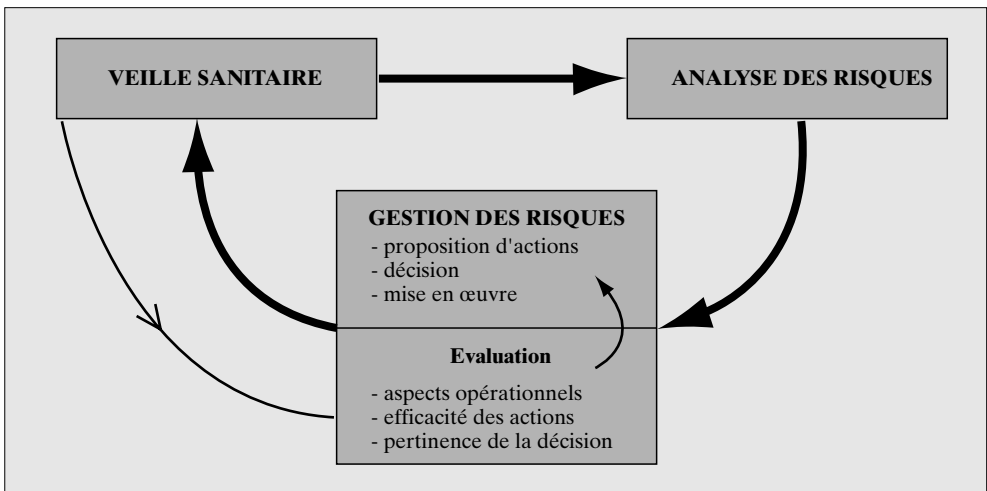
Cette nouvelle approche repose sur la mise en œuvre de la démarche de santé publique, objet de cette présentation. Elle constitue le fondement même de l'action des ingénieurs du génie sanitaire et des médecins de santé publique dans ce domaine. A côté des missions qu'ils assurent en propre, ces professionnels doivent s'appuyer sur des compétences particulières nécessaires pour appréhender, dans de bonnes conditions, les relations éminemment complexes et évolutives entre santé et environnement. Ils se situent donc au cœur d'un réseau pluri-disciplinaire d'experts et d'institutions qu'il leur revient de mobiliser et d'animer en vue de la prise de décisions.

(1) Ecole nationale de santé publique, avenue du Professeur-Léon-Bernard, 35043 Rennes.

Parallèlement à cette évolution, le champ d'intervention en santé-environnement s'est modifié. Jusque dans les années 70, les préoccupations concernaient essentiellement les risques hydriques, notamment les eaux de distribution publique. Du fait de la pression sociale et de l'amélioration des connaissances scientifiques sur les polluants et les facteurs de risques environnementaux, les pouvoirs publics et les hygiénistes ont dû progressivement s'impliquer dans les autres « compartiments » de l'environnement. L'action dans ce champ d'activité impose désormais une appréhension globale de tous les milieux de vie, particulièrement difficile du fait du cloisonnement institutionnel et des spécificités propres à chaque milieu.

Schématiquement, la démarche de santé publique appliquée au champ santé-environnement peut se décrire selon le schéma de la *figure 1* :

Figure 1 : La démarche de santé publique appliquée au champ santé-environnement



Chacune de ces étapes relève de missions confiées pour partie aux ingénieurs du génie sanitaire, missions qu'ils assument généralement dans le cadre administratif au sein des services du ministère chargé de la santé, en collaboration avec les autres professionnels concernés. Ils ont également un rôle de coordinateur de la démarche, garant de son bon déroulement, de telle façon que soient prises et appliquées en temps opportun les décisions propres à préserver la santé humaine.

Veille sanitaire

La veille sanitaire ou éco-vigilance s'articule autour de 3 objectifs :

- la mise en place et la maintenance de systèmes de surveillance et d'alerte,

- la mise en forme adaptée et la diffusion des données et des informations recueillies dans le cadre de ces réseaux de surveillance,
- l'alerte des structures responsables.

Cette mission concerne, à la fois, la surveillance sanitaire des milieux de vie et celle de la santé des populations dès lors qu'elle peut être affectée par un facteur de l'environnement.

La surveillance de l'environnement repose sur la production de données analytiques sur les milieux visant à qualifier leur état, notamment mais non exclusivement par rapport à des limites de qualité (normes, recommandations,...). Elle s'appuie également sur des observations de terrain collectées sous forme de plaintes, signalement, ou contrôle des « obligations de moyens » (protection, traitements, pratiques,...).

La surveillance de la santé des populations relève de multiples sources d'information dont la pertinence et l'exhaustivité vis-à-vis des impacts environnementaux sont inégales. Les réseaux de collecte des données de santé (maladies à déclaration obligatoire, registres de pathologies, etc.), les actions de dépistage (dépistage du saturnisme infantile), le recours à des indicateurs indirects (absentéisme scolaire, consommation de médicaments,...), les plaintes ou les signalements par les professionnels de santé constituent les sources les plus courantes.

Lorsqu'une évolution « anormale » d'un paramètre sanitaire ou environnemental est observée, les questions suivantes doivent immédiatement être posées : quelles sont les causes et les conséquences de ces observations ? Y a-t-il nécessité d'intervenir ? Bien souvent, surtout face à des contextes connus et récurrents, la gestion de telles situations est « pré-programmée », par exemple du fait d'un encadrement réglementaire précis. Dans tous les autres cas, une analyse des risques doit être engagée.

Analyse des risques

Cette étape correspond à la mise en œuvre de la démarche d'évaluation de risques lors de l'apparition d'une perturbation de l'environnement (par ex. concentration d'une substance dans un milieu, dysfonctionnement d'équipements) ou à la mesure d'impact d'un problème de santé.

- démarche d'évaluation de risques

Cette démarche, dont le processus est désormais largement admis quoiqu'encore peu répandu, ne sera pas développée ici. Il convient cependant de signaler que cette réflexion correspond à une démarche scientifique qui doit donc être menée de façon objective, indépendamment des questions de gestion des risques qui relèvent d'un processus différent.

– *mesure d'impact*

Lors du signalement ou de la suspicion d'un problème de santé (situation épidémique, plaintes,...), la mesure de son impact aura pour objectif d'une part de confirmer l'existence du phénomène, de le décrire, de le quantifier et, d'autre part, d'étudier les facteurs de risque permettant ensuite l'intervention en vue de les maîtriser.

Une fois les risques évalués, leurs origines et leurs conséquences identifiées et présentées avec leurs éventuelles incertitudes, les responsables devront en assurer la gestion.

Gestion des risques

Quelles que soient les actions qui seront engagées, elles viseront à respecter les principes suivants :

- réduire la mortalité et la morbidité évitables,
- maintenir les acquis en terme de santé des populations et de qualité de l'environnement,
- protéger le patrimoine naturel,
- proposer des solutions qui ne devront pas induire de risques supérieurs à ceux identifiés lors de la prise de décision,
- agir de telle façon que le doute bénéficie à l'usager (principe de précaution).

Par ailleurs, la prise de décision impliquera toujours, au travers de la ou des solutions retenues, un certain niveau de risque qu'il conviendra d'évaluer au mieux et de gérer vis-à-vis des populations concernées.

La formulation de propositions en vue des décisions à prendre relève des professionnels (médecins, ingénieurs,...) qui disposent de divers outils de gestion auxquels ils recourront en fonction de chaque situation, celle-ci dépendant de nombreux paramètres : contexte d'urgence ou tendance lourde, étendue géographique, populations concernées,... Ces outils pourront avoir un caractère incitatif, obligatoire ou répressif. Dans de nombreux cas, plusieurs d'entre eux seront simultanément engagés :

- procédures administratives ;
- fixation de limites de qualité ;
- obligations de moyens : équipements, surveillance,... ;
- des mesures techniques préventives ou curatives ;
- la planification : programmes, définition de priorités, plans d'actions, plans d'urgence,... ;
- les sanctions administratives ou pénales ;
- des mécanismes financiers : taxes, subventions ;

- l'assurance qualité : guides de bonnes pratiques, accréditation, auto-surveillance ;
- l'information, l'éducation sanitaire ;
- les outils de promotion du champ santé-environnement et du développement durable ;
- les études ou enquêtes complémentaires ;
- la préparation à la gestion des situations de crise.

Les décisions qui seront prises, à l'issue de la réflexion quant aux moyens les mieux adaptés, relèvent du domaine politique (essentiellement l'Etat ou le Maire). Les arguments sanitaires seront, dans ce cadre, mis en concurrence avec d'autres paramètres sociaux, économiques, industriels, politiques, juridiques,...

Evaluation

Comme toute décision relevant de la santé publique, les actions qui seront engagées doivent faire l'objet d'une évaluation. Celle-ci concernera les conditions de mise en œuvre pratique des mesures décidées, l'efficacité des actions engagées et l'opportunité de la décision par rapport aux objectifs stratégiques initialement fixés et aux enjeux sanitaires ou environnementaux.

*
**

La mise en œuvre des différentes étapes de cette démarche doit se concevoir de façon dynamique et interactive, bien que les principes sur lesquels elle se fonde puissent paraître figés et académiques. En effet, le champ santé-environnement évolue en permanence sous l'impulsion de plusieurs facteurs :

- l'apparition de techniques et de connaissances nouvelles : toxicologie, métrologie, indicateurs, etc. ;
- l'évolution de la perception des risques environnementaux par les populations ;
- le retour d'expérience (gestion de crise, évaluation de politiques,...) ;
- la meilleure connaissance de l'état du milieu et de son évolution par l'accumulation de données analytiques sur de longues périodes.

Les professionnels chargés de la gestion du champ santé-environnement sont amenés à appliquer la démarche de santé publique dans de multiples circonstances ; il peut s'agir de situations d'urgence pour lesquelles des mesures de sauvegarde souvent curatives et localisées doivent être immédiatement engagées (pollutions accidentelles, épidémies,...). A l'inverse, elle peut concerner des problèmes justifiant une action à long terme (gestion de substances cancérigènes par exemple) dont la maîtrise reposera plus fréquemment sur l'instauration de mesures préventives concernant un territoire étendu (territoire national, européen,...) fixées dans un cadre réglementaire.

Conclusion

Pour être assumées efficacement, l'ensemble de ces missions de veille, d'analyse, d'évaluation et de gestion des risques nécessite une approche globale en s'appuyant sur des compétences, des méthodes ou des pratiques de professionnels très diverses. Elles doivent donc être menées dans le cadre d'une coopération intersectorielle, les ingénieurs du génie sanitaire et les médecins de santé publique se situant au cœur de ce réseau, notamment pour ce qui concerne l'exercice des attributions relevant de l'Etat. L'efficacité des actions repose également sur la prise en compte permanente de préoccupations telles que les approches économiques (coût-efficacité,...), l'importance de l'information et de la communication, le rôle de la formation ou les relations avec le secteur de la recherche.

Au-delà de compétences techniques indispensables pour appréhender les relations éminemment complexes et évolutives entre santé et environnement, les ingénieurs du génie sanitaire ont dû s'adapter à cette approche holistique en devenant des professionnels généralistes de la santé publique. Dans le contexte actuel, il est nécessaire que les instances administratives se dotent des moyens propres à cette évolution en donnant au domaine santé-environnement et plus globalement à la santé publique, les moyens et les structures aptes à répondre à ces enjeux de société.

Débat

La salle

L'expertise en France existe mais elle est fortement dispersée et ne permet pas une approche globale des risques microbiologiques, radiologiques et chimiques, à l'instar de pays comme les Pays-Bas ou la Suède. Par ailleurs, la France est singulièrement absente du débat européen et ne profite pas, comme nos collègues anglo-saxons des fonds communautaires de financement de la recherche.

André CIOLELLA

Le constat que vous faites, nous le partageons tous. Il existe une contradiction flagrante entre la puissance économique de la France et la faiblesse de son rayonnement dans le champ santé-environnement. En fait, la production de connaissances, qui est réelle dans notre pays, n'est pas exploitée. Par exemple, les rapports annuels établis par chaque médecin du travail ne sont que très peu utilisés au niveau local comme au niveau national. Ceci est sans doute dû à un problème de formation des acteurs mais également à des questions d'organisation institutionnelle.

Alain CANTINEAU

Je précise que les rapports annuels sont adressés à l'employeur et au médecin inspecteur régional du travail et présentés en CHSCT. Leur contenu concerne essentiellement des données quantitatives d'activité quotidienne, par exemple le nombre de consultations. Ils ne permettent pas d'évaluer l'impact des conditions de travail sur l'état de santé des salariés.

François DELAUNAY

En écoutant cette discussion, on a l'impression que les décisions politiques ne se prennent qu'au niveau national ou européen. Bien que le débat soit vaste, j'aimerais avoir des éléments sur la place que les élus locaux peuvent tenir dans le champ santé-environnement. Je souhaiterais également connaître le rôle joué dans ce domaine par les médecins de santé et les hygiénistes des villes.

Jean-Luc POTELON

Je laisse le soin aux représentants des communes de répondre à votre demande. Par contre, pour ce qui concerne les niveaux du département et de la région, ils sont peu

impliqués sur le plan des responsabilités puisque la compétence dans le champ santé-environnement relève exclusivement de l'Etat et du maire. Ces deux collectivités ont néanmoins un rôle important d'animation et dans le domaine des aides financières en appui de la politique de l'Etat.

Pascal EMPEREUR-BISSONNET

Je voudrais réagir sur la difficulté de juger l'acceptabilité d'un risque en hygiène du travail, sachant que les normes d'exposition des travailleurs en France ne sont pas très conservatoires pour la santé. Qui peut décider qu'une exposition au benzène sur 40 ans à poste fixe qui génère un excès de risque de l'ordre de 10^{-2} ou 10^{-3} est acceptable ou non ?

Georges BORIES

Pour répondre à cette interrogation, je pense que le caractère acceptable ou non d'une situation dépend d'abord des expositions que l'on peut observer ou supputer par rapport aux valeurs limites d'expositions professionnelles en vigueur. Le rôle de l'hygiéniste de terrain consiste en premier lieu à se positionner par rapport à des limites de référence. Je reconnais que les valeurs limites ne sont que des outils de gestion du risque qui peuvent changer en fonction de l'évolution des connaissances.

Antoine LEPLAY

Dans notre métier d'hygiéniste du travail, nous sommes souvent confrontés à ces mêmes questions de la part des opérateurs de terrain : pouvez-vous nous garantir qu'il n'existe pas de risques ? Bien que la réponse ne puisse être absolue, les valeurs limites ont cependant permis d'assainir l'aire de travail. Elles ont servi de levier, d'arguments pour améliorer la situation.

Michel JOUAN

Un des moyens de vérifier que les « normes » professionnelles ou environnementales sont correctement adaptées à la protection des travailleurs ou à la population en général, est de coupler cette surveillance du milieu à une surveillance épidémiologique, évoquée tout à l'heure par J.L. Potelon. Le concept de cette surveillance, qui est actuellement développée dans le domaine environnemental, paraît également bien adapté au monde professionnel ; elle présente notamment l'avantage de rapprocher l'hygiéniste professionnel et le médecin du travail tout comme l'ingénieur sanitaire du médecin de santé publique. C'est un des objectifs du Réseau National de

Santé Publique qui, au-delà du domaine de l'environnement général, doit être prochainement chargé d'une mission de coordination d'activités de surveillance épidémiologique dans le domaine professionnel, avec une application particulière aux risques liés à l'amiante. Je crois, par ailleurs, qu'il y a encore d'immenses efforts méthodologiques à accomplir pour ce qui concerne les méthodes d'exploitation statistiques des résultats issus de la surveillance du milieu.

**ENJEUX
DE L'ÉVALUATION
DES RISQUES**

Enjeux sanitaires : Y a-t-il un développement des atteintes de la santé en relation avec les facteurs environnementaux ? Faut-il avoir peur des faibles doses ?

LE CANCER, UNE MALADIE DE L'ENVIRONNEMENT

Laurent SCHWARTZ ⁽¹⁾, André CICOLELLA ⁽²⁾

Les progrès thérapeutiques... et leurs limites

Le bilan de la lutte contre la cancer est ambigu. Des succès significatifs ont été enregistrés, notamment chez l'enfant et l'adolescent. En 1950, aux Etats-Unis, mille neuf cents enfants de moins de cinq ans mouraient d'un cancer. Leur nombre a diminué de plus de moitié. La chimiothérapie a transformé chez l'enfant le pronostic de la leucémie aiguë ou celui du cancer du rein. En 1960, au prix d'une amputation, on guérissait moins de 20 % des enfants atteints d'un ostéosarcome (cancer de l'os). Aujourd'hui, grâce à la chimiothérapie, plus de 60 % de ces mêmes enfants sont sauvés sans amputation [DE VITA, 1994 ; LEE DAVIS, 1990 ; CAIRNS, 1966].

Le traitement du cancer chez l'adolescent et le jeune homme a aussi progressé. La maladie de Hodgkin, naguère toujours fatale ou presque, est guérie dans plus de 85 % des cas. En 1970, 25 % des malades atteints au testicule décédaient. La découverte peu après du cisplatine a réduit la mortalité d'un tiers. Au total, aux Etats-Unis, la mortalité par cancer du testicule a été réduite de plus de 60 % entre 1973 et 1990. Les études faites dans ce pays en 1950 laissaient craindre un total de dix mille décès d'adultes de moins de 30 ans par cancer en 1984. Le chiffre effectif fut de sept mille. Grâce aux traitements modernes, trois mille adolescents ont pu être sauvés [DE VITA, 1994 ; LEE DAVIS, 1990 ; CAIRNS, 1966].

D'autres succès sont enregistrés. Grâce au frottis de dépistage, les ravages dus au cancer du col utérin sont évités chez les femmes qui prennent les précautions nécessaires.

(1) Hôpital Saint-Louis, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75475 Paris Cedex.

(2) INERIS, BP 2, 60550 Verneuil-en-Halatte.

Plusieurs autres cancers, comme celui de l'estomac, de la thyroïde, du colon, tuent moins aujourd'hui qu'hier. Par ailleurs, la chimiothérapie est mieux supportée.

Mais ces succès sont somme toute partiels et fragmentaires. Aujourd'hui, le cancer reste une maladie chirurgicale. A l'exception de certaines tumeurs inopérables comme les lymphomes ou les cancers du poumon à petites cellules, la chirurgie demeure la principale arme thérapeutique. Les techniques opératoires se sont considérablement améliorées. La mortalité lors d'une œsophagectomie était proche de 30 % il y a trente ans. Elle est aujourd'hui passée à moins de 5 %. Les progrès de la réanimation permettent désormais une chirurgie lourde et délabrante, comme dans certains cancers digestifs. Chirurgie de sauvetage dont le succès est non négligeable. Mais la grande différence introduite depuis vingt ans est au contraire le caractère habituellement moins délabrant de la chirurgie. Les cancers sont le plus souvent localisés à l'heure du diagnostic. Une meilleure connaissance des sites de rechute, essentiellement ganglionnaires, permet de mieux définir les tissus à enlever. Les méthodes de traitement complémentaires, radiothérapie et chimiothérapie, font que la chirurgie se réduit souvent à une simple tumorectomie. Le sein et le rectum sont ainsi de plus en plus souvent préservés. Tout cela concourt à une certaine désescalade chirurgicale [SCHWARTZ, 1995].

La seconde arme contre le cancer est la radiothérapie. Dès 1896, moins d'un an après la découverte des rayons X par Röntgen, Freund les utilise pour traiter une tumeur bénigne, un naevus. Quelques jours après application de ce traitement, la peau devient érythémateuse. Le naevus est nécrosé. Pour la première fois, une tumeur était traitée avec succès sans intervention chirurgicale. La radiothérapie a beaucoup progressé dans les années 1960 avec la mise en service d'accélérateurs linéaires puissants et de taille réduite, d'un maniement aisé. Les électrons sont accélérés par un champ électromagnétique et heurtent une cible, qui produit un rayonnement de freinage riche en photons de haute énergie (plus de vingt millions d'électrons-volts), capable de pénétrer loin dans les tissus [SCHWARTZ, 1995]. Ces machines permettent le traitement et la guérison de cancers profonds comme celui de la prostate. La dose de rayonnement à fournir dépend bien entendu de la nature et de la taille de la tumeur. Les lymphomes et les séminomes sont particulièrement sensibles aux rayons. D'autres tumeurs sont plus résistantes, la dose doit donc être plus élevée.

De grands espoirs se sont portés depuis trente ans sur la chimiothérapie. L'origine remonte aux lendemains de la Première Guerre mondiale, quand Krumbhaar remarque que les survivants des attaques au gaz moutarde souffrent de leucopénie et de thrombopénie, c'est-à-dire d'une diminution du nombre de globules blancs et de plaquettes sanguines. En 1930, l'Américain James Ewing suggère l'utilisation de dérivés moins toxiques dans le traitement de la leucémie. Cela n'était guère possible sans tuer du même coup le malade, mais on constata que l'application locale de ces gaz

sous forme solutée entraînait la régression de certains cancers cutanés. En 1941, le ministère de la Défense américain demande à des chercheurs de l'Université de Yale d'étudier de nouvelles moutardes à l'azote. On sait aujourd'hui qu'elles sont dotées de deux chaînes réactives permettant d'arrimer les bases correspondantes de la double chaîne d'ADN et d'en bloquer du même coup la réplication, donc la division cellulaire. Chez la souris, l'application du traitement entraîne la régression de lymphomes. En 1942, il est administré à un homme de 48 ans atteint d'un lymphome incurable, un cancer de ganglions ayant disséminé. La tumeur régresse puis disparaît un temps avant de progresser de nouveau jusqu'à la mort [DE VITA, 1994].

Les moutardes à l'azote furent les premiers représentants de la classe des anticancéreux alkylants qui bloquent la réplication de l'ADN. Parallèlement se sont développés les antimétabolites, molécules voisines des métabolites normaux mais qui, faisant office de leurres, bloquent la synthèse de l'ADN et empêchent la multiplication cellulaire. La plus remarquable des découvertes en matière de chimiothérapie a été le cisplatine. C'est un sel de platine, le cisdiamino-dichloroplatine, synthétisé par les métallurgistes dès 1846. En 1965, Saül Rosenberg [DE VITA, 1994], étudie l'effet du magnétisme sur la croissance bactérienne. Il remarque que les bactéries cessent de se multiplier dans les cuves d'électrolyse. L'inhibition est liée à la présence de cisplatine. D'où l'idée de tester son action anticancéreuse. Sa grande toxicité rénale le fait mettre de côté jusqu'à ce que Cvitkovic découvre ses étonnants résultats dans le traitement d'un cancer du testicule métastasé considéré comme incurable. Grâce à une hydratation adéquate, la toxicité rénale est réduite.

L'efficacité finalement limitée de la chimiothérapie semble liée au fait qu'en dépit de toutes les recherches il n'a pas été possible d'isoler un mécanisme propre à la cellule cancéreuse, qui puisse être la cible de médicaments sélectifs, non destructeurs pour d'autres cellules. L'argument vaut aussi pour la dernière née de la thérapie anticancéreuse, l'immunothérapie. L'immunothérapie s'est développée selon deux axes : l'utilisation de lymphocytes tueurs et celle d'anticorps spécifiques. L'équipe de Steven ROSENBERG (1992) a inauguré vers 1985 une technique consistant à faire attaquer des tumeurs par des lymphocytes capables de reconnaître les cellules cancéreuses et d'en arrêter la division. Depuis 1991 il s'agit de lymphocytes extraits de la tumeur elle-même et manipulés génétiquement. Les premiers résultats ont été spectaculaires. Certaines tumeurs du rein et des mélanomes incurables ont répondu au traitement. Mais ces études ont été reprises par d'autres équipes tant en Europe qu'aux Etats-Unis : au total moins d'un patient sur quatre est soulagé, les réponses sont habituellement transitoires et la toxicité est majeure. Moins de 3 % des patients semblent en tirer un bénéfice au long cours.

Second axe de recherche en immunothérapie : les anticorps antitumoraux. Pour combattre l'invasion virale, bactérienne ou tumorale, le système immunitaire déve-

loppe des facteurs humoraux, les anticorps. Ces anticorps sont des protéines qui font partie du système de défense ; ils peuvent reconnaître, fixer et détruire des protéines reconnues comme étrangères à l'organisme.

Les premières applications au cancer ont porté sur des anticorps monoclonaux dirigés contre des facteurs de croissance ou des récepteurs de ces facteurs. Ces hormones stimulent la croissance tumorale. L'union des anticorps avec le facteur de croissance ou son récepteur pourrait en principe empêcher la division cellulaire de se poursuivre. Mais les résultats sont décevants. L'anticorps se fixe bien au facteur de croissance et peut, semble-t-il, bloquer son action, mais une cellule cancéreuse sécrète plusieurs facteurs de croissance différents. Bloquer partiellement un seul d'entre eux n'est pas opérant. L'anticorps monoclonal peut être utilisé comme vecteur. Il est alors conjugué à un élément radioactif, un antimétabolite ou une toxine. C'est la quête de l'obus magique. Les anticorps monoclonaux sont censés être d'une grande spécificité. Mais il ne faut pas se faire d'illusions : au mieux 5 % d'entre eux atteignent la tumeur [ROSENBERG, 1992]. Certains sont dégradés d'emblée, d'autres se lient à des protéines sanguines, d'autres ne passent pas, du fait de leur grand poids moléculaire, la barrière de l'endothélium vasculaire. De plus, les anticorps ne sont jamais vraiment spécifiques des cellules cancéreuses. Ainsi l'antigène tumoral contre lequel les premiers anticorps ont été préparés, la ferritine, est aussi présent dans les organes non cancéreux. A des concentrations certes plus faibles que dans la tumeur, mais les anticorps qui ne se fixent pas au niveau du cancer peuvent tout de même se fixer ailleurs et être responsables d'effets adverses multiples.

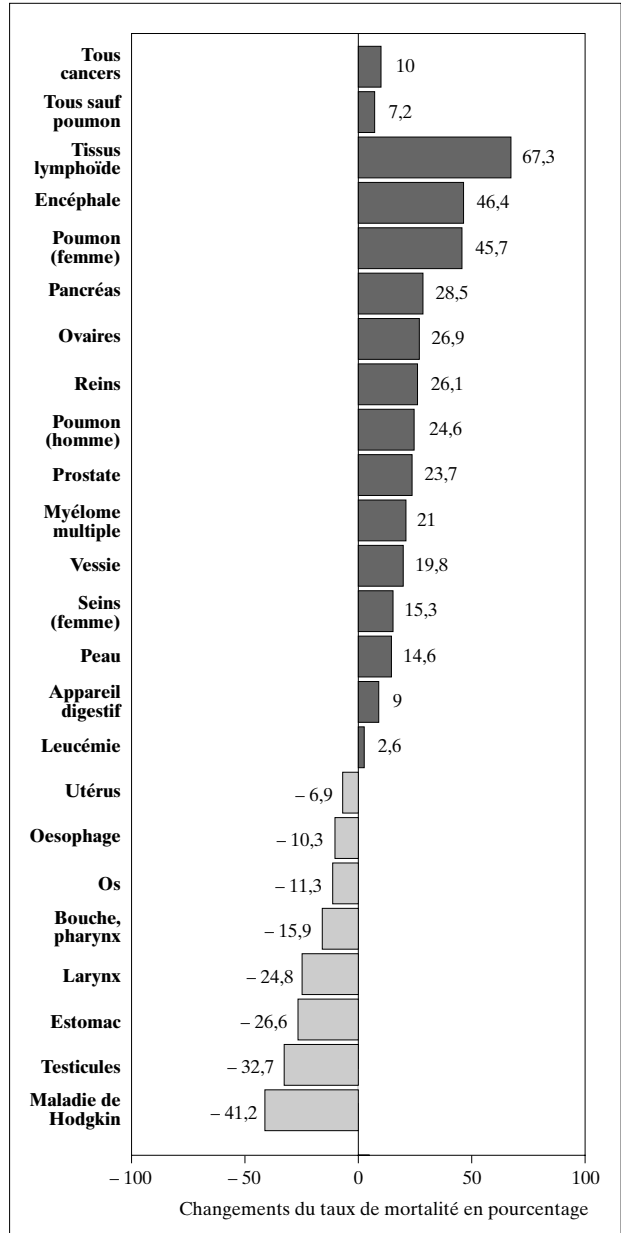
Le cancer sera bientôt la première cause de mortalité en France

Au début du siècle, aux USA comme dans tous les pays industrialisés, les pathologies infectieuses, au premier rang desquelles la tuberculose, représentaient la cause principale de mortalité (31,9 %). Loin derrière arrivait le cancer (3,7 %) [CDC, 1993]. En 1991, les choses avaient radicalement changé. Les pathologies infectieuses, malgré l'épidémie de SIDA, ne représentaient plus que 4,9 % des causes de décès, la première cause de mortalité étant due aux maladies cardio-vasculaires (MCV) (39,9 %), devant les cancers (23,8 %). En France, l'évolution a été similaire, l'écart entre les 2 premières causes de mortalité étant encore plus restreint puisque les MCV représentaient, en 1994, 32 % des causes de décès, contre 30 % pour les cancers [HCSP, 1996]. Si les tendances actuelles sont confirmées (diminution des MCV, augmentation des cancers), les cancers seront donc devenus, d'ici quelques années, la première cause de mortalité. C'est déjà le cas chez les hommes (32 %) et pour les décès prématurés (36 % des décès avant 65 ans).

On observe, en effet, une diminution régulière depuis plusieurs décennies des MCV (- 45 % entre 1980 et 1994), l'explication la plus courante étant que cette diminution

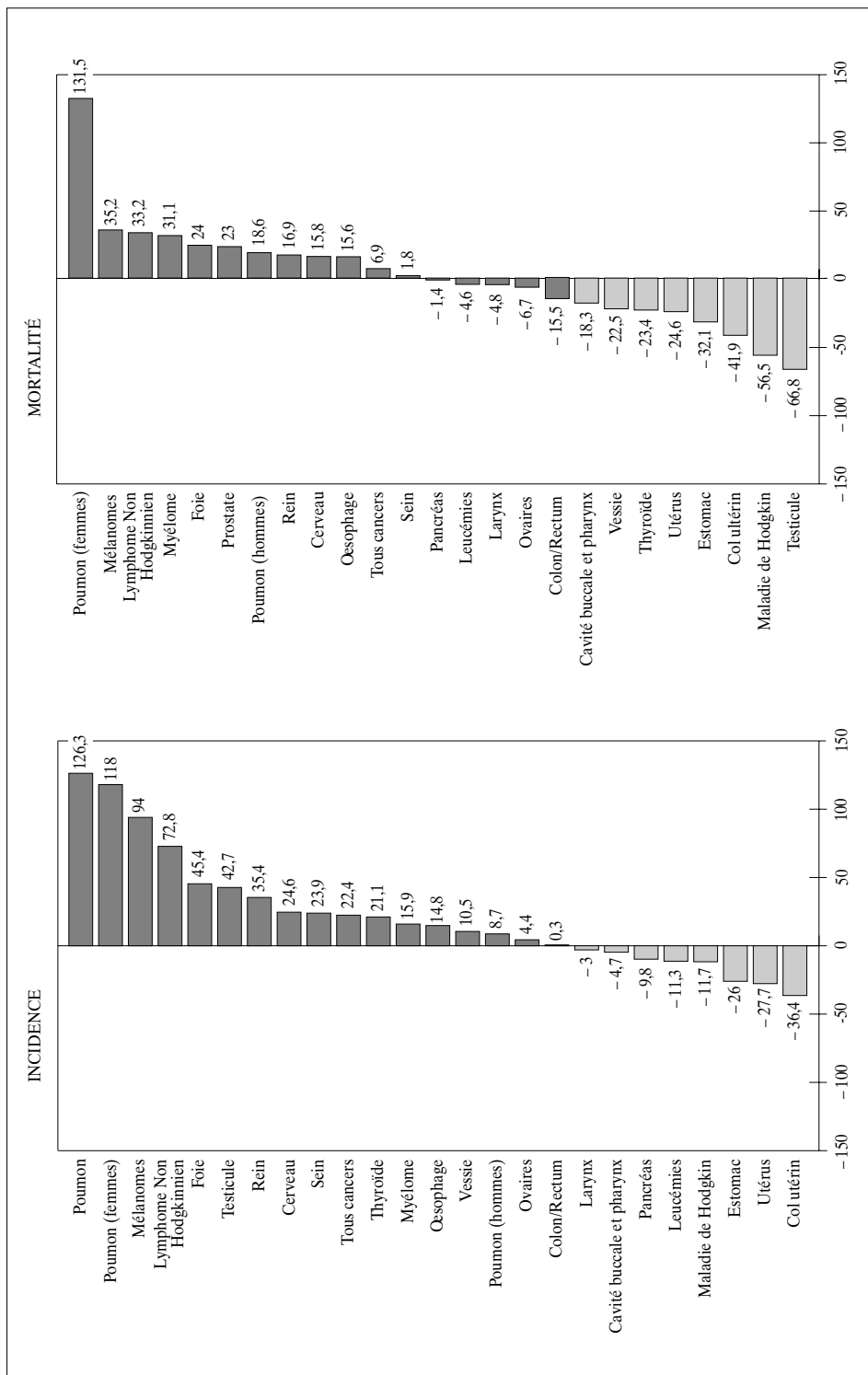
est la conséquence de l'amélioration du mode de vie. Les facteurs de risque classiquement associés aux MCV (hypercholestérolémie, hypertension artérielle et tabagisme) sont en effet largement déterminés par le comportement et les styles de vie, bien qu'un certain nombre de données récentes montrent une relation entre MCV et pollution urbaine. D'autre part, le poids de la mortalité par cancer progresse. En introduction d'un numéro complet de la revue « Pour la Science » consacré aux progrès de la lutte contre le cancer, RENNIE et RUSTING (1996) avancent le chiffre d'une augmentation des décès sur l'ensemble des pays industrialisés de 6,3 % entre 1973 et 1992, ce chiffre étant ajusté en fonction de l'âge. En France, la mortalité brute a progressé de 10 % entre 1983 et 1993 et de 7,2 % hors cancer du poumon (Figure 1). Ce chiffre moyen reflète en réalité des variations très différentes selon les sites de tumeurs. La progression la plus forte est celle des tumeurs des tissus lymphoïdes (hors maladie de Hodgkin) : + 67,3 %, devant les tumeurs de l'encéphale (+ 46,4 %), le cancer du poumon chez la femme (+ 45,7 %). Le cancer du sein, première cause de mortalité chez la femme avec 10 800 cas, a progressé de 15,3 % pendant la même période. A l'inverse, d'autres cancers

Figure 1 : Tendances de la mortalité par cancer en France entre 1983 et 1993



Source : Pour la Science, 1996.

Figure 2 : Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer entre 1973 et 1991 aux Etats-Unis



régressent régulièrement, comme le cancer de l'estomac (-26,6 %) ou le cancer du testicule (-32,7 %).

Les données de mortalité sont cependant des indicateurs par nature biaisés, car elles prennent en compte, non seulement l'incidence, mais les progrès du dépistage et des traitements. Plus significatives apparaissent les données relatives à l'incidence. C'est ainsi que l'incidence des cancers de l'enfant progresse de façon générale dans le monde, alors que dans le même temps la mortalité diminue (-62 % depuis 1960 en France) [HILL, 1997].

La *figure 2* montre les différences entre incidence et mortalité aux Etats-Unis entre 1973 et 1991 [CAHOW, 1995]. L'incidence a progressé de 22,4 % et la mortalité de 6,9 %. La progression la plus forte en incidence est celle du cancer de la prostate (+126,3 % contre +23 % en mortalité), devant le cancer du poumon chez la femme (+118 % en incidence et +131,5 % en mortalité). L'évolution de l'incidence et celle de la mortalité peuvent être divergentes lorsqu'il existe une thérapie efficace, comme pour le cancer du testicule (+42,7 % en incidence et -66,8 % en mortalité). Concernant ce dernier cancer, cette tendance se retrouve d'ailleurs dans la plupart des pays du monde, notamment au Danemark où existe un registre des cancers depuis 50 ans et où l'incidence de ce cancer a été multipliée par 4 pendant cette même période. A l'opposé, l'incidence du cancer de l'estomac a diminué pendant la même période (-26 %) tout comme la mortalité (-32,1 %), sans qu'il y ait eu de progrès thérapeutique majeur, mais plus vraisemblablement en raison de l'amélioration des conditions de conservation de l'alimentation. L'incidence du cancer le plus fréquent chez la femme, le cancer du sein a progressé de 23,9 % alors que la mortalité ne progressait que de 1,8 %.

La question de savoir si cette progression se fait de façon absolue ou relative, c'est à dire de savoir si cette progression est un effet direct de l'amélioration du dépistage et du vieillissement de la population ou si il y a intrinsèquement augmentation dont la cause serait la conséquence d'une dégradation de l'environnement, suscite encore de vifs débats [CAHOW, 1995]. D'une certaine façon, ce débat apparaît mal posé, car quelle que soit, en dernière analyse, la nature de cette progression des cancers, le fait le plus marquant est que ceux-ci sont en passe de devenir très prochainement la première cause de mortalité et donc le premier problème de santé publique. En valeur absolue, les cancers les plus fréquents sont, en France (chiffres 1990), le cancer colorectal (27 700 cas), le cancer du sein (26 200 cas nouveaux), premier cancer si on analyse les données par sexe, le cancer du poumon (22 200 cas nouveaux), premier cancer chez l'homme.

Le cancer, une maladie de l'environnement

Il y a généralement un consensus pour considérer, comme le NIEHS, Institut National des Sciences de la Santé Environnementale des USA (1992), que 70 à 80 %

des cancers sont liés à l'environnement. Il est certain en effet que les évolutions fortes sur des périodes de temps relativement courtes, qu'elles soient positives ou négatives, posent le problème de la responsabilité des facteurs de risque environnementaux, que ceux-ci soient liés aux comportements et au mode de vie, à la profession, ou soient d'ordre purement environnemental.

Cette analyse s'appuie aussi sur l'analyse des disparités géographiques et plus particulièrement sur l'analyse des variations observées chez les populations migrantes. Ces dernières abandonnent généralement en 2 générations le profil des cancers du pays d'origine pour adopter le profil des cancers du pays d'accueil. Le cancer du sein est, par exemple, relativement peu fréquent au Japon, mais chez les Japonaises émigrées à Hawaii son taux est 4 fois plus élevé que chez les Japonaises restées au Japon, celui des Américaines d'origine européenne vivant à Hawaii étant lui 6 fois plus élevé que ce dernier. Le cancer de l'estomac est par contre plus fréquent au Japon. Comparé avec le taux des hommes Japonais restés au Japon, celui des hommes Japonais émigrés à Hawaii est 3,5 fois moins élevé et celui des Américains d'origine européenne vivant à Hawaii 6 fois moins élevé [HILL, 1997, d'après DOLL et PETO, 1988].

Les disparités entre catégories socioprofessionnelles sont également très éclairantes. En France, l'écart est particulièrement net en ce qui concerne les cancers du poumon et des VADS (Voies aéro-digestives supérieures) : respectivement 3,5 fois et 10,4 fois plus élevés chez les ouvriers/employés que chez les cadres supérieurs et professions libérales [HCSP, 1996]. Une telle disparité inclut vraisemblablement les différences d'exposition, mais aussi une différence dans l'accès aux soins.

Le tabagisme apparaît comme un facteur de risque majeur, surtout pour le cancer du poumon. La différence entre hommes et femmes s'explique par le tabagisme plus faible de la femme, quelques décennies en arrière (actuellement le ratio entre hommes et femmes est de 9/1). La progression spectaculaire déjà citée ci-dessus du cancer du poumon chez la femme aux Etats-Unis s'explique par le fait que les Américaines ont adopté un comportement proche de celui des hommes. Une progression similaire commence à être observée en France où les femmes ont développé des habitudes tabagiques plus tardivement que les Américaines.

Si l'on adapte les données du rapport princeps sur la question, celui de DOLL et PETO (1981), à la réalité française, le tabac représenterait 22 % des causes de décès par cancer, l'alcool 12 %, l'alimentation 35 %, les caractéristiques de la vie reproductive 7 %, les expositions professionnelles 4 % et la pollution 2 % [HILL, 1997]. Cependant, il est important de considérer que cette estimation est basée sur les connaissances des années 70 et ne doit donc pas être prise comme une vérité immuable et intangible. L'hypothèse formulée récemment de la responsabilité des perturbateurs endocriniens dans la genèse des cancers génitaux, si elle était confirmée, devrait par exemple modifier fortement l'analyse des causes de cancers [AUGER, 1997].

Depuis le rapport de DOLL et PETO, le cas de l'amiante est venu pour montrer quel peut être l'impact d'un facteur de risque purement environnemental, ici principalement professionnel, non maîtrisé. PETO (1996), évalue entre 2 700 et 3 300 cas le nombre de décès par mésothéliomes imputables à l'amiante en Grande-Bretagne prévisibles en l'an 2020. Pour les hommes nés en 1940, l'amiante devrait alors être responsable de 1 % de l'ensemble des décès. Pour l'ensemble de la période, le total des cas de décès par cancers occasionnés par l'amiante sera de 50 000 mésothéliomes et 100 000 cancers du poumon. C'est donc loin d'être un phénomène mineur et, s'agissant de cancers liés à une exposition professionnelle bien identifiée depuis plusieurs décennies, il est clair que ceux-ci auraient pu être largement évités.

Pour une politique de prévention des cancers basée sur l'évaluation des risques

La politique de prévention des cancers ne peut à l'évidence être limitée au seul développement du dépistage et aux progrès thérapeutiques. On a vu plus haut que ces derniers, bien qu'incontestables, sont cependant insuffisants pour espérer même à longue échéance faire régresser la mortalité par cancer. Il est nécessaire de changer la politique suivie à ce jour en donnant plus d'importance à l'action sur les causes de cancer.

On ne peut se contenter d'une analyse des causes de cancer seulement en termes de mode de vie, qui renverrait *in fine* à la seule responsabilité individuelle. Les différentes causes sont très souvent mêlées. Par exemple, on attribue au benzène une partie de l'excès de leucémies chez les fumeurs. Or un fumeur moyen sera exposé à une dose équivalente de benzène s'il passe sa journée à conduire dans la circulation parisienne [CICOLELLA, 1997]. Il est par ailleurs fréquent de constater que l'effet est plus qu'additionnel et est plutôt de nature synergique entre tabagisme et exposition professionnelle (radon, amiante).

C'est l'ensemble des facteurs de risque qu'il est nécessaire de prendre en compte. Pour cela il faut encore mieux comprendre leur action, que celle-ci se fasse seule ou en synergie, pour diminuer, voire supprimer lorsque c'est possible, l'exposition aux substances cancérogènes. Cela suppose de développer, de façon plus importante que ce n'est le cas actuellement, les recherches pour évaluer les risques liés aux substances cancérogènes, que celles-ci soient d'origine naturelle ou synthétique.

Dans un rapport publié aux Etats-Unis en 1994, intitulé « Le cancer à la croisée des chemins : rapport au Congrès pour la Nation », le NCAB, National Cancer Advisory Board, concluait : « Nous sommes juste en train de commencer à comprendre toute la gamme des effets de l'exposition aux facteurs et agents professionnels et environ-

nementaux ». Les progrès de la connaissance en matière de cancérogénèse au cours des 20 dernières années ont mis en lumière les effets des « faibles doses » et amené à considérer que l'effet cancérogène, à l'opposé des autres effets toxiques, est de nature probabiliste et non déterministe [BARD, 1997]. Il est admis largement aujourd'hui que, comme pour les rayonnements ionisants, il n'y a pas de seuil d'effet pour les substances cancérogènes génotoxiques, celles qui agissent en lésant directement le génome. Une discussion est en cours pour savoir s'il faut également appliquer cette analyse aux cancérogènes non génotoxiques, agissant donc comme promoteurs.

La prise en considération de ce mécanisme d'action biologique a eu pour conséquence de considérer que le risque pour une population dépend non seulement du potentiel cancérogène de la substance, mais encore du niveau d'exposition et du nombre de personnes exposées. L'Agence de Protection de l'Environnement (EPA) des Etats-Unis a publié en 1996 une version réactualisée de sa ligne directrice pour évaluer le risque cancérogène.

Celle-ci s'appuie sur le paradigme de l'évaluation des risques publié par l'Académie des Sciences des Etats-Unis en 1983 et sur les 4 phases préconisées dans ce rapport princeps : identification des dangers, relation dose-effet, évaluation de l'exposition, caractérisation des risques. Elle définit les critères à considérer pour extrapoler à la population générale les données expérimentales et les données épidémiologiques d'origine professionnelle. Elle permet de calculer pour une substance donnée un excès de risque unitaire (ERU), c'est-à-dire l'excès de cancers à attendre d'une exposition pendant une vie entière de 1 million de personnes à 1 microgramme/m³.

Par exemple, l'EPA, à partir des données épidémiologiques obtenues en milieu professionnel, préconise un ERU de 8×10^{-6} pour le benzène, ce qui donne à l'échelle américaine un excès de leucémies de 900 cas par an [WALLACE, 1989]. Appliqué à la réalité française, on peut estimer que ce sont 2 à 3 % des leucémies et lymphomes qui pourraient être attribués à l'exposition environnementale au benzène, le tabagisme actif et passif expliquant la moitié de ces cas, la pollution externe et interne, l'autre moitié [CICOLELLA, 1997]. La même problématique appliquée au cas du radon explique selon l'EPA (1992) entre 7 000 et 30 000 décès par cancer du poumon. L'Organisation Mondiale de la Santé a retenu cette philosophie pour élaborer des lignes directrices pour la qualité de l'air ou la qualité de l'eau [YOUNES, 1997].

Il y a un effort considérable à faire pour qu'une telle démarche d'évaluation des risques puisse être menée et servir *in fine* comme un outil pour déterminer les priorités en termes de gestion des risques. Les données expérimentales sont encore très insuffisantes. Le Centre International de Recherche sur le Cancer a par exemple procédé à la classification de 836 substances, agents biologiques et procédés, dont 480 considérés comme non cancérogènes, or il existe 1 800 substances produites ou

importées à plus de 1 000 tonnes en Europe. Cela signifie que l'on ne dispose actuellement de données suffisantes pour pouvoir les classer en fonction de leur cancérogénicité que pour une minorité d'entre elles.

Les données d'exposition sont encore plus limitées. Les bases de données sont très dispersées, peu accessibles quand elles existent, et ne sont de toute façon pas conçues dans une problématique d'évaluation des risques. On ne sait pas quelle est l'utilisation réelle des substances chimiques. L'enquête SUMER (1996) réalisée sous l'égide du ministère du Travail a permis d'appréhender une partie de cette réalité en montrant grâce à une enquête menée par plusieurs centaines de médecins du travail sur un échantillon de salariés statistiquement sélectionnés que environ 1 million de personnes étaient exposées à des substances classées cancérogènes chez l'homme par le CIRC (groupe 1). L'exposition réelle de ces salariés reste à connaître et encore plus celle de la population générale.

Il s'agit là de cancérogènes connus, mais il est vraisemblable qu'une large fraction des facteurs de risque reste encore à identifier. Cela suppose de mettre en œuvre un effort de recherche s'appuyant sur les différentes disciplines scientifiques. Ceci ne passe pas systématiquement par des essais de toxicité sur 2 ans sur rongeurs. BARRETT (1994), responsable du programme de cancérogénèse environnementale du NIEHS, préconise de tenir compte plus systématiquement des essais de mutagenèse et de l'évaluation structure-activité. Il estime que d'autres alternatives existent : essais *in vivo* court et moyen terme, animaux transgéniques, utilisation d'espèces alternatives, notamment aquatiques, et cultures cellulaires. D'une façon plus générale, il préconise de développer une approche multidisciplinaire (par exemple pour élucider de façon prioritaire la ou les causes de la croissance des lymphomes non-Hodgkiniens, un des cancers ayant une des plus fortes progressions, à partir de l'analyse du taux plus élevé observé chez les agriculteurs), de mettre au point des modèles expérimentaux pour les principaux cancers humains (sein, ovaire, prostate, colon) pour lesquels ces modèles font actuellement défaut, de développer des modèles permettant de comprendre la prédisposition au cancer, de déterminer le rôle du vieillissement dans la survenue des cancers et de mieux étudier les mécanismes non-mutagènes des cancérogènes environnementaux.

La prévention passe par la réduction de l'exposition, voire quand cela est possible l'élimination de l'exposition. La problématique de l'évaluation des risques permet de guider cette politique en mettant en évidence les risques les plus importants.

BIBLIOGRAPHIE

- AUGER J. Atteintes de la reproduction. *Santé et société : Science et décision en santé environnementale. L'évaluation et la gestion des risques*. Nancy : 1997, 6 : 37-44, Société française de santé publique.
- BARD D. Extrapoler des hautes doses aux faibles doses. *Santé et société : Science et décision en santé environnementale. L'évaluation et la gestion des risques*. Nancy : 1997, 6 : 141-153, Société française de santé publique.
- BARRETT J.C. Prevention of environmentally oriented diseases. *Environ. Health Persp.* 1994, 102, 10 : 812-813.
- CAHOW K. The cancer conundrum. *Env. Health Persp.* 1995, 103, 11 : 998-1004.
- CAIRNS J. The war on cancer. *Scientific American*. 1966, 253, 5 : 31-39
- Centers for Disease Control (CDC), 1993, Fact book.
- CICOLELLA A. Evaluation des risques pour la santé liés au benzène. Rapport INERIS, 1997.
- DE VITA V., HELMAN S., ROSENBERG S. *Cancer*, 13^e édition, J.B. Lippincott, Philadelphie. 1994.
- Haut Comité de la Santé Publique (HCSP), *La santé en France*. La Documentation française. 1996.
- HILL C., DOYON F., SANCHO-GARNIER H. L'épidémiologie des cancers en France. *Flammarion éd.* 1997.
- LEE DAVIS D., HOEL D., FOX J. *et al.* Epidemiology. « International trends in cancer mortality in France, West Germany, Italy, Japan, England and Wales, and the USA » *Lancet* 1990, 336 : 474-481.
- Ministère du Travail. Enquête nationale SUMER 94. 1996.
- National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS), Human health and the environment. Some research needs. 1992.
- PETO J., HODGSON J.T., MATTHEWS F.E. *et al.* Continuing increase in mesothelioma mortality in Britain. *Lancet* 1995, 345, 4 : 535-539.
- Pour la Science, Les progrès de la lutte contre le cancer*. Nov 1996.
- RENNIE, RUSTING. *Les progrès de la lutte contre le cancer*. Pour la science. 1996.
- ROSENBERG S.A. Karnofsky Memorial Lecture. The immunotherapy and gene therapy of cancer. *J. Clin. Oncol.* 1992, 10 : 180-199.
- SCHWARTZ L., LAISNÉ A., IVANOV A. *et al.* Les nouveaux dispositifs de protonthérapie. *Bull cancer/Radiother.* 1995, 82 : 365-369.
- US EPA. Technical support document for the 1992 citizen's guide to radon. 1992, EPA 400-R-92-011.
- US EPA. Proposed guidelines for carcinogen risk assessment. 1996.
- YOUNES M., CHEN B.H., KRYSZANOWSKI M., VAN LEEUWEN FXR. La politique de l'OMS. *Santé et société : Science et décision en santé environnementale. L'évaluation et la gestion des risques*. Nancy : 1997, 6 : 199-212, Société française de santé publique.
- WALLACE L. Major sources of benzene exposure in the United States. *Environ. Health Persp.* 1989, 82 : 165-169.

ATTEINTES DE LA REPRODUCTION

Jacques AUGER ⁽¹⁾

Résumé

Plusieurs études récentes indiquent des valeurs moyennes et des évolutions séculaires différentes – parfois une détérioration – de la qualité du sperme, d'une région à l'autre du monde. Il semble par ailleurs que les pathologies de l'appareil reproducteur mâle se multiplient. Enfin d'autres travaux concluent à une altération de la fonction de reproduction dans diverses espèces animales. Ces différentes études ont récemment conduit la communauté scientifique à s'interroger sur l'impact éventuel que l'environnement et les modifications du style de vie pourraient avoir.

Qualité du sperme : évolution et différences géographiques

Depuis une vingtaine d'années déjà, la question d'un possible déclin de la qualité du sperme humain a été posée [NELSON et BUNGE, 1974]. Le débat a été relancé en 1992 après la publication du groupe danois de Skakkebaek [CARLSEN *et al.*, 1992]. Il s'agissait d'une méta-analyse reprenant les données de 61 publications sur la qualité du sperme durant la période 1940-1990. Selon les auteurs, il existait un déclin significatif du volume du sperme et de la concentration de spermatozoïdes passant de 113 millions/ml en 1940 à 60 millions/ml en 1992. Cette étude qui a rapidement suscité et suscite encore de nombreux commentaires aussi bien dans la presse spécialisée [FARROW, 1994 ; BROMWICH *et al.*, 1994 ; OLSEN *et al.*, 1995] que dans les médias soulevait deux grands types de questions : ce phénomène est-il réel ? si oui, quelles en sont les causes ? De nombreux biais possibles ont été invoqués : hétérogénéité de l'origine géographique des hommes étudiés avec en particulier une majorité des études les plus anciennes provenant des Etats-Unis alors que les plus récentes émanaient de régions variées du monde, hétérogénéité des groupes d'hommes étudiés selon le statut de fertilité connu ou non, le nombre d'hommes étudiés (de quelques individus à plusieurs milliers par étude), l'absence de données dans la période 1950-1970 ou encore la diversité méthodologique de détermination de la concentration et la non prise en compte de covariables importantes telles l'âge ou le délai d'abstinence sexuelle avant le prélèvement. Sceptiques quant aux résultats de cette méta-analyse, nous avons eu l'opportunité de réaliser une étude rétrospective qui, en définitive, a

(1) CECOS, Groupe hospitalier Cochin, 123, boulevard de Port Royal, 75014 Paris.

renforcé l'hypothèse du déclin de la qualité spermatique [AUGER *et al.*, 1995]. Au CECOS, Centre d'Etude et de Conservation des Œufs et du Sperme humains, créé en 1973 au Centre Hospitalo-Universitaire de Bicêtre, la qualité du sperme d'un groupe important et homogène de 1 351 hommes candidats au don de sperme, tous pères de famille, et recrutés selon les critères en vigueur dans les CECOS, a pu être analysée pour la période 1973-1992 alors qu'aucune variation notable du recrutement ni un changement dans les méthodes d'analyse n'étaient intervenus pendant toutes ces années. Une baisse significative de la concentration de spermatozoïdes a été observée entre 1973 et 1992, en moyenne de $-2,1\%$ par an, passant de $89 \times 10^6/\text{ml}$ en 1973 à $60 \times 10^6/\text{ml}$ en 1992. De façon concomitante, entre 1973 et 1992, les pourcentages de spermatozoïdes mobiles et normaux ont significativement diminué. L'âge et l'année de naissance des hommes avaient une contribution significative dans le déclin observé, en particulier plus les hommes étaient nés récemment, moins la quantité et la qualité des spermatozoïdes (mobilité et morphologie) étaient bonnes. Si l'effet de l'âge sur la valeur des caractéristiques du sperme était déjà connu [SCHWARTZ *et al.*, 1983], la relation négative de la concentration et de la morphologie avec l'année de naissance était une donnée nouvelle.

Depuis la publication de notre étude, une dizaine d'autres travaux sur le sujet ont été publiés : certains ont rapporté une baisse de la quantité de spermatozoïdes produits ou de la mobilité des spermatozoïdes, en Ecosse [IRVINE *et al.*, 1996], Belgique [VAN WAELEGHEM *et al.*, 1996], Grèce [ADAMANPOULOS *et al.*, 1996] alors que dans d'autres régions du monde, Toulouse [BUJAN *et al.*, 1996], Finlande [VIERULA *et al.*, 1996], certaines régions des Etats-Unis [FISCH *et al.*, 1996 ; PAULSEN *et al.*, 1996], ce phénomène n'a pas été retrouvé. Au-delà des différences d'évolution et de l'hétérogénéité de sélection des hommes et des méthodologies employées, ce sont les énormes différences géographiques apparentes de la concentration de spermatozoïdes d'une région à l'autre du monde qui frappent le plus : par exemple, $132 \times 10^6/\text{ml}$ à New-York contre $73 \times 10^6/\text{ml}$ à Los Angeles au cours de la même période [FISCH *et al.*, 1996].

Grâce au réseau français des CECOS qui représente un observatoire potentiel de la santé reproductive des hommes, nous avons pu récemment étudier les variations régionales de la qualité du sperme de 4 710 hommes féconds candidats au don de sperme dans 8 régions françaises [Fédération Française des CECOS *et al.*, 1996]. Dans tous les CECOS, les critères de recrutement des candidats donneurs de sperme sont identiques et une méthodologie similaire d'analyse du sperme est appliquée. Nous avons montré après ajustement sur l'âge, le délai d'abstinence sexuelle et l'année de naissance, que des différences très significatives de la quantité totale de spermatozoïdes produits existaient d'une région à l'autre de France. Celle-ci était par exemple, un tiers plus basse à Toulouse qu'à Caen (représentant un écart de 100 millions de spermatozoïdes).

Nous avons récemment étendu l'analyse parisienne à une autre population d'hommes féconds, les candidats à la vasectomie venus conserver du sperme dans notre centre depuis 1974. L'analyse détaillée de la population parisienne de ces hommes n'a pas confirmé la baisse séculaire de la qualité du sperme observée chez les donneurs. Mais les candidats à la vasectomie étaient significativement plus âgés et leur recrutement a été nettement plus faible au cours des dernières années. Par contre nous avons pu montrer qu'il existait une évolution biphasique de la qualité du sperme en relation avec l'année de naissance pour les deux populations d'hommes : accroissement significatif du nombre total de spermatozoïdes produits, de la mobilité et de la morphologie jusque vers 1948-1950 puis déclin graduel et significatif de ces 3 caractéristiques chez les hommes nés après cette période [AUGER, données personnelles]. Ces données sont à rapprocher de celles de deux études récentes montrant un déclin de la concentration spermatique en fonction de l'année de naissance depuis les années 50, dans une population d'hommes normaux donneurs pour la recherche [IRVINE *et al.*, 1996] et pour la population des partenaires de femmes bénéficiant d'une fécondation *in vitro* pour indication tubaire en France [DE MOUZON *et al.*, 1996]. Enfin, concernant les deux populations poolées des hommes féconds dont l'immense majorité résidait en région parisienne, nous avons observé des différences significatives du nombre total de spermatozoïdes en fonction de leur zone de résidence : ayant pris en compte les covariables âge, année de naissance et délai d'abstinence sexuelle, la valeur la plus élevée du nombre total de spermatozoïdes concernait les départements contigus à l'Ile de France, la valeur la plus basse, les départements de Paris, Val-de-Marne et Seine-Saint-Denis, une valeur intermédiaire étant observée pour les autres départements d'Ile de France, l'écart de production spermatique représentant près de 80 millions de spermatozoïdes [AUGER, données personnelles].

En résumé, les données actuelles indiquent qu'il existe : 1) des différences géographiques apparentes considérables de la qualité du sperme dans plusieurs régions du monde, ces différences semblant bien réelles lorsque l'on compare plusieurs régions ou départements français et 2) des évolutions séculaires négatives dans certains lieux et pas dans d'autres. De plus, tout au moins en région parisienne, le déclin de la qualité du sperme serait en relation avec l'année de naissance des individus à partir de la fin des années quarante.

Il importe de préciser que dans aucune des études évoquées un lien précis avec des facteurs environnementaux n'a pu être établi. Il n'y a pas non plus à l'heure actuelle de données plus larges concernant la population masculine dans son ensemble de même que l'on ne sait pas si il existe un retentissement des modifications observées sur la fertilité masculine. Il serait donc très important de concevoir d'autres études pour savoir si les résultats trouvés dans ces différentes études rétrospectives se confirment et si les résultats peuvent être étendus à la population générale. Il faut souli-

gner que dans toutes les études publiées, l'origine socioprofessionnelle des hommes étudiés n'était jamais représentative de celle de la population masculine générale de la même tranche d'âge. Dans les études parisiennes par exemple, la grande majorité des hommes étaient des cadres supérieurs et des cadres moyens.

Des études épidémiologiques nécessitant des prélèvements de sperme sont difficiles à mettre en place dans la population générale. Cependant de telles études portant par exemple sur les recrues militaires ou les maris de femmes enceintes sont souhaitables au moins pour tenter de confirmer les différences géographiques apparentes.

Si la baisse observée de la qualité du sperme en différents lieux et les différences régionales se confirment, quelles pourraient en être les conséquences sur la fertilité ? Il est très difficile de répondre à cette question car la fertilité peut être influencée par de nombreux autres facteurs que la qualité du sperme. De ce point de vue d'ailleurs, il est sûr que les caractéristiques étudiées, concentration, mobilité, morphologie des spermatozoïdes ne sont certainement pas les meilleurs indices du potentiel fécondant du sperme. Malheureusement les tests existant actuellement qui permettent d'étudier le pouvoir fécondant des spermatozoïdes (évaluation de la réaction acrosomique, test de fixation à la zone pellucide, test de fécondance hétérospécifique,...) sont lourds à mettre en œuvre, longs et coûteux. Aussi, il est peu réaliste d'envisager leur utilisation systématique dans des protocoles portant sur la population générale. Dans l'étude parisienne, il a été observé que la proportion d'hommes ayant une concentration inférieure à la norme basse de l'OMS ($< 20 \times 10^6/\text{ml}$) mais aussi inférieure au seuil de $5 \times 10^6/\text{ml}$ a augmenté significativement durant la période 1973-1992. Or il est connu que des concentrations inférieures à ce dernier seuil peuvent avoir un retentissement non négligeable sur le délai nécessaire à concevoir [JOUANNET *et al.*, 1988]. Ainsi, une augmentation séculaire de la proportion d'hommes avec de faibles concentrations pourrait entraîner une incidence augmentée de problèmes de fertilité surtout si l'on observe parallèlement une baisse de la mobilité et de la qualité morphologique des spermatozoïdes. Si au cours des dernières années, de plus en plus d'hommes ont eu un problème de fertilité en relation avec une baisse significative de ces différentes caractéristiques, il est clair qu'ils ne pouvaient être inclus dans la population des hommes féconds volontaires pour donner du sperme, ce qui en soi constitue un argument supplémentaire pour réaliser des études plus larges.

Cette dernière décennie, le comportement des couples infertiles a considérablement évolué, en particulier, ils consultent beaucoup plus tôt, ce qui donne l'impression que leur nombre est en augmentation constante. De ce point de vue des études prospectives reposant non seulement sur un examen de sperme mais aussi sur des données plus générales concernant les antécédents du couple à l'aide de questionnaires devraient permettre de préciser cette question.

Autres altérations de l'appareil reproducteur masculin

L'hypothèse d'une dégradation de la fonction de reproduction mâle doit être prise au sérieux car l'alerte ne porte pas seulement sur les caractéristiques spermatisques. En effet selon des sources convergentes, l'incidence du cancer du testicule a augmenté de façon très importante au cours des dernières décennies dans plusieurs pays occidentaux [ADAMI *et al.*, 1994]. Des observations similaires ont été faites pour l'hypospadias et la cryptorchidie. En France, bien qu'il n'existe pas de registre national du cancer mais uniquement quelques registres régionaux introduits depuis 1975, une augmentation manifeste des cancers du testicule a été notée dans la période 1975-1992 (registre du Bas-Rhin) et les données du réseau des CECOS suggèrent cette augmentation [Fédération des CECOS *et al.*, 1995]. Y aurait-il un lien étiologique commun entre le déclin des caractéristiques du sperme et l'accroissement du taux des affections du tractus génital ? Les données disponibles dans le domaine ne permettent pas pour le moment de répondre à cette question. Toutefois, des observations et plusieurs arguments théoriques permettent de retenir cette éventualité comme hypothèse de travail. L'implication de facteurs génétiques dans ces phénomènes est peu probable étant donné la rapidité de l'évolution du phénomène et le fait qu'il survient simultanément dans plusieurs zones géographiques.

Exemple de la faune sauvage : l'environnement en question ?

Au moment où ces constatations préoccupantes sont faites chez l'homme, différentes études attirent l'attention sur l'évolution inquiétante de plusieurs aspects importants de la fonction de reproduction mâle dans la faune sauvage en différents points du globe [Ministry of Environment and Energy, Denmark, 1995]. Ainsi, par exemple aux Etats-Unis, les panthères de sexe mâle présentent-elles un taux croissant de cryptorchidie et une baisse marquée de la qualité spermatique alors que les alligators mâles de certains lacs de Floride sont affectés d'anomalies génitales et de sérieux troubles endocriniens. Chez certaines espèces d'oiseaux, une féminisation anormale est apparue au cours de leur développement embryonnaire.

La piste des xénohormones et les autres facteurs environnementaux

Le testicule est un organe très vulnérable aux xénobiotiques, aux rayonnements et à la chaleur [MIEUSSET *et al.*, 1991]. L'exposition à ces différents facteurs a assurément augmenté au cours des 50 dernières années. L'effet délétère des toxiques environnementaux pourrait s'exercer au cours du développement de l'appareil génital pendant la vie fœtale en perturbant la cascade normale d'expression génétique impliquée dans la différenciation gonadique et les mécanismes de la régulation endocri-

nienne gonadique avec des conséquences irréversibles [Ministry of Environment and Energy, Denmark, 1995]. Des agents chimiques variés s'accumulent dans notre environnement et regroupés sous le nom de « perturbateurs endocriniens ou xénohormones » car ayant une action œstrogénique ou anti-androgénique pourraient être en cause [SHARPE et SKAKKEBAEK, 1993 ; SHARPE *et al.*, 1995]. Parmi ceux-ci, de nombreux produits phyto-sanitaires ont été incriminés [Ministry of Environment and Energy, Denmark, 1995] : même si l'utilisation de certains d'entre eux est interdite depuis assez longtemps, essentiellement dans les pays développés, leur persistance ou celle de leurs métabolites dans notre environnement est un fait établi. L'étude récemment publiée dans *Nature* démontrant l'action anti-androgénique du métabolite principal du DDT, la p,p'-DDE donne un poids considérable à cette hypothèse [KELCE *et al.*, 1995]. Il a par ailleurs été montré que le diethylstilbestrol (Distilbène), dérivé stéroïdien largement administré chez les femmes enceintes de certains pays occidentaux dont la France, de 1945 aux années 70, pouvait induire des cryptorchidies, des hypospadias aussi bien qu'une réduction de la production de spermatozoïdes et de la fertilité même si ces observations sont inconstantes.

La piste des perturbateurs endocriniens n'exclut cependant pas le rôle nocif d'agents variés – qui agiraient par d'autres voies et pas seulement pendant la vie fœtale, la production spermatique pouvant être gravement affectée après la puberté – tels les composés de la famille des éthers de glycol, produits largement utilisés dans l'industrie et présents dans de nombreux produits domestiques [GRAY *et al.*, 1996 ; CICOLELLA *et al.*, 1996].

Il est raisonnable de penser qu'une large variété de facteurs liés à l'augmentation de la pollution environnementale mais peut-être aussi aux changements de style de vie pourraient contribuer de façon conjointe aux anomalies du tractus génital, de la spermatogenèse et de la maturation spermatique. Dans notre étude parisienne regroupant deux populations d'hommes féconds, nous avons observé des différences significatives des valeurs moyennes de certaines caractéristiques du sperme, nombre de spermatozoïdes et morphologie spermatique notamment, en relation avec la profession des hommes, qui peuvent faire évoquer le rôle combiné ou non de facteurs tels que le stress (sperme significativement meilleur chez des professeurs comparé à des instituteurs ou des chefs d'entreprise), la chaleur ou l'exposition à des produits toxiques (AUGER, données personnelles).

En conclusion, dans l'état actuel de connaissances, il n'est pas possible de savoir si l'accroissement des différentes anomalies du tractus génital et les variations spatiales et temporelles de la qualité du sperme se traduisent par des modifications sensibles de la fertilité de l'homme. Dans la faune sauvage, les conséquences des anomalies de la fonction de reproduction se traduisent par de sérieuses craintes vis-à-vis de la

survie de plusieurs espèces. De nombreux arguments principalement de nature expérimentale pour l'instant, plaident pour le rôle nocif que pourraient jouer des toxiques variés présents dans notre environnement. Etant donné la complexité et le caractère probablement multifactoriel des phénomènes impliqués, il apparaît nécessaire de développer de manière urgente un effort important de recherche multidisciplinaire dans notre pays et à l'échelle internationale. Il devra s'appuyer notamment sur l'épidémiologie, s'attachant à définir les indicateurs les plus pertinents de la fertilité et de la fonction de reproduction masculine grâce à des études prospectives menées dans différentes régions du monde.

BIBLIOGRAPHIE

ADAMANPOULOS D., PAPPAS A., NICOPOULOU S., ANDREOU E., KARAMERTZANIS M., MICHPOPOULOS J., DELIGIANNI V., SIMOU M. Seminal volume and total sperm number trends in men attending subfertility clinics in the Greater Athens area during the period 1977-1993. *Human Reprod*, 1996, 11 : 1936-1941.

ADAMI H., BERGSTRÖM R., MÖHNER M., ZATONSKI W., STORM H., EKBOM A., TRETLI S., TEPPONEN L., ZIEGLER H., RAHU M., GUREVICIUS R., STENGREVICIUS A. Testicular cancer in nine northern european countries. *Int J Cancer*, 1994, 59 : 33-38.

AUGER J., KUNSTMANN J.M., CZYGLIK F., JOUANNET P. Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years. *New Engl J Med*, 1995, 332 : 281-85.

BROMWICH P., COHEN J., STEWART I., WALKER A. Decline in sperm counts : an artefact of changed reference range of « normal » ? *Br Med J*, 1994, 309 : 19-22.

BUJAN L., MANSAT A., PONTONNIER F., MIEUSSET R. Sperm concentration in donor 1977-1992 in Toulouse, France. *Br Med J*, 1996, 312 : 471-72.

CARLSEN E., GIWERCMAN A., KEIDING N., SKAKKEBAEK N.E. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *Br Med J*, 1992, 305 : 609-613.

CICOLELLA A., HARDIN B., JOHANSON G. ed. Proceedings of the International Symposium on Health Hazards of Glycol Ethers (Pont à Mousson, France, April 1994). *Occup Hyg*, 1995.

DE MOUZON J., THONNEAU P., SPIRA A., MULTIGNER L. Semen quality has declined among men born in France since 1950. *Br Med J*, 1996, 313 : 43.

FARROWS S., Falling sperm quality : fact or fiction ? *Br Med J*, 1994, 309 : 1-2.

Fédération Française des CECOS, AUGER J., JOUANNET P. Geographical differences in semen quality of fertile men among 7 french areas. 1996. *Human Reprod* (sous presse)

Fédération CECOS, AUGER J., JOUANNET P. L'incidence du cancer du testicule augmente-t-elle en France ? *La Presse Médicale*, 1995, 24 : 1133.

FISCH H., GOLUBOFF E.T., OLSON J.H., FELDSHUH J., BRODER S.J., BARAD D.H. Semen analysis in 1283 men from the United States over a 25-year period : no decline in quality. *Fertil Steril* 1996, 65 : 1009-14.

GRAY R.H., CORREA A. Ethylene glycol ethers and reproductive health in semiconductor workers. Proceedings of the International Symposium on Health Hazards of Glycol Ethers (Pont à Mousson, France, April 1994). *Occup Hyg*, 1996, 2.

IRVINE D.S., CAWOOD E., RICHARDSON D., MACDONALD E., AITKEN J. Evidence of deteriorating semen quality in the United Kingdom : birth cohort study of 577 men in Scotland over 11 years. *Br Med J*, 1996, 312 : 467-70.

JOUANNET P., DUCOT B., FENEUX D., SPIRA A. Male factors and the likelihood of pregnancy. I. Study of sperm characteristics. *Int J Androl*, 1988, 11 : 379-394.

KELCE W.R., STONE C.R., LAWS S.C., GRAY L.E., KEMPPAINEN J.A., WILSON E.M. Persistent DDT metabolite p,p'-DDE is a potent androgen receptor antagonist. *Nature*, 1995, 375 : 581-585.

MIEUSSET R., BUJAN L., MANSAT A., GRANDJEAN H., PONTONNIER F. Heat induced inhibition of spermatogenesis in man. In AW Zorgniotti (Ed) : Temperature and environmental effects on the testis. *Plenum Press*, New York, 1991. pp. 233-237.

Ministry of Environment and Energy, Denmark. Male reproductive health and environmental chemicals with estrogenic effects. Miljøprojekt nr 290 ; 1995. Copenhagen : Danish Environmental Protection Agency, 1995.

NELSON C.M.K., BUNGE R.G. Semen analysis : Evidence for changing semen parameters of male fertility potential. *Fertil Steril*, 1974, 25 : 503-507.

OLSEN G.W., BODNER K.M., RAMLOW J.M., ROSS C.E., LIPSHULTZ L.I. Have sperm counts been reduced 50 % in 50 years ? A statistical model revisited. *Fertil Steril*, 1995, 63 : 887-893.

PAULSEN C.A., BERMAN N.G., WANG C. Data from men in greater Seattle area reveals no downward trend in semen quality : further evidence that deterioration of semen quality is not geographically uniform. *Fertil Steril*, 1996, 65 : 1015-20.

SCHWARTZ D., MAYAUX M.J., SPIRA A., MOSCATO M.L., JOUANNET P., CZYGLIK F., DAVID G. Semen characteristics as a function of age in 833 fertile men. *Fertil Steril*, 1983, 39 : 530-535.

SHARPE R.M., FISHER J.S., MILLAR M.M., JOBLING S., SUMPTER J.P. Gestational and lactational exposure of rats to xenoestrogens results in reduced testicular size and sperm production. *Environ. Health Perspect*, 1995, 103 : 1136-1143.

SHARPE R.M., SKAKKEBAEK N.E. Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract ? *Lancet*, 1993, 341 : 1292-1295.

VAN WAELEGHEM K., DE CLERCQ N., VERMEULEN F., SCHOONJANS F., COMHAIRE F. Deterioration of sperm quality in young healthy Belgian men. *Hum Reprod*, 1996, 11 : 325-29.

VIERULA M., KEISKI A., SAARANEN M., SAARIKOSKI S., SUOMINEN J. High and unchanged sperm counts of Finnish men. *Int J Androl*, 1996, 19 : 11-17.

PATHOLOGIES RESPIRATOIRES

Alain GRIMFELD ⁽¹⁾

Situation du problème

Les liens pouvant exister entre développement d'une pathologie respiratoire chez l'être humain et l'environnement sont complexes car plusieurs facteurs environnementaux sont simultanément présents. Il est difficile d'établir des liens de causalité car il faut alors déterminer le rôle délétère respectif de chacun des facteurs en présence.

Les principaux risques environnementaux de pathologies respiratoires sont représentés par les virus à tropisme respiratoire, les pneumallergènes et le tabagisme actif et passif, la pollution chimique aérienne intérieure et extérieure aux locaux. Les virus à tropisme respiratoire sont notamment ceux responsables de bronchiolite du nourrisson (virus respiratoire syncytial pour 85 % des cas), les virus grippaux (*influenza A* et *B* pour l'essentiel), mais aussi les virus para-influenza (1 et 3) et les adénovirus (type 7 essentiellement) ; les rhinovirus, comportant de nombreux types, sont rarement recherchés alors qu'ils sont responsables de la plupart des « gripes » observées chez l'enfant après l'âge de 2 ans et chez l'adulte. Les pneumallergènes intérieurs aux locaux sont représentés essentiellement par les acariens, les *epithelia* de chat et chien, les moisissures, et les blattes ; ceux extérieurs aux locaux par les pollens d'arbres, de graminées et d'herbacées et les moisissures type *Alternaria*. La pollution chimique aérienne intérieure aux locaux est produite (en dehors du tabagisme) par les gaz ou particules issus des systèmes de chauffage, par les substances produites par la décomposition de certains matériaux type formaldéhyde et par certains produits véhiculés par les bombes à aérosol ou émis lors d'activités de bricolage. A l'extérieur des locaux cette pollution chimique est le fait des déchets industriels et domestiques, et de la circulation automobile dans les grandes villes ou sur les grands axes routiers. La fumée de tabac est une pollution majeure, dont les effets nocifs ont été largement démontrés tant en ce qui concerne le tabagisme actif atteignant maintenant les couches jeunes de la population à partir de l'âge de 10 ou 12 ans, que le tabagisme passif, notamment chez les jeunes enfants. Dans certaines régions, les risques liés à notre environnement intérieur sont aussi représentés par le radon, gaz radioactif issu de certains matériaux telluriques.

(1) Hôpital d'enfants A.-Trousseau, 26, avenue du D^r-Netter, 75771 Paris Cedex 12.

Face à ces risques environnementaux, existe-t-il un développement de certaines affections respiratoires (en dehors des cancers) dans la population ? Ce développement a effectivement été prouvé pour les troubles dont souffrent les asthmatiques. Cela semble aussi vrai pour l'accroissement de l'incidence des bronchiolites aiguës d'origine virale chez le nourrisson.

Etudes en faveur du rôle des facteurs environnementaux dans la survenue et/ou la pérennisation d'affections respiratoires

Nombre d'études ont maintenant démontré le rôle des polluants chimiques sur l'accroissement de la morbidité et même de la mortalité par affections respiratoires (ou cardio-respiratoires) chez l'être humain. Une revue générale récente publiée au début de l'année 1996 fait le point sur ce sujet [Heath effects of out door air pollution. *Am J Respir Crit Care Med*, Part I et Part II].

Un autre type d'étude a été mené dans « ce laboratoire naturel » constitué par l'Allemagne réunifiée où l'on a comparé l'impact de la pollution environnementale entre l'Est et l'Ouest, chez des individus génétiquement comparables [VON MUTIUS *et al.*, 1994]. En Allemagne de l'Est, la pollution atmosphérique est essentiellement constituée par les polluants d'origine industrielle, dioxyde de soufre SO₂ et grosses particules en suspension ; en Allemagne de l'Ouest, la pollution atmosphérique est essentiellement liée à la circulation automobile avec production plus importante de gaz toxiques de type oxydes d'azote NO_x et ozone. Or on a pu observer que la prévalence de l'asthme était beaucoup plus importante en Allemagne de l'Ouest qu'en Allemagne de l'Est alors qu'inversement les infections respiratoires de type bronchite étaient plus fréquentes en Allemagne de l'Est. Les auteurs concluent : 1) à la responsabilité du « type de vie » dans la survenue et/ou la pérennisation de ces types d'affections respiratoires, style de vie influençant autant la qualité de l'air intérieur aux locaux que la qualité de l'air extérieur, 2) aux rôles différents de la pollution aérienne, selon la pathologie respiratoire concernée, en fonction des caractéristiques de cette pollution.

Récemment également des publications mettent en cause les substances issues de la consommation du gasoil comme facteur facilitant la survenue d'allergies. Ces études concernent autant l'animal que l'homme adulte [FUJOMAKI J. *et al.*, 1995, TAICENAKA H. *et al.*, 1995]. Les études les plus récentes qui ont tendance à établir un lien de causalité entre risque lié à l'environnement et pathologie respiratoire chez l'être humain, ont été menées soit en situation réelle soit dans des conditions expérimentales comparables à celles naturellement observées. Les résultats mettent en exergue le rôle des faibles doses en dehors des situations d'exposition professionnelle ou de catastrophe. Les effets observés le sont surtout chez des individus déjà malades porteurs

d'asthme, de bronchopneumopathie chronique obstructive ou de cardiopathie, ou bien considérés comme fragiles, c'est-à-dire les jeunes enfants ou les personnes âgées. Les études statistiques sont depuis 10 ou 15 ans beaucoup plus adaptées à la résolution de ces problèmes, analysant simultanément plusieurs variables. Les liens de causalité établis sont ainsi très probables même si les risques relatifs sont faibles [SCHWARTZ J., 1994]. Il reste que les effets étudiés sont essentiellement des effets à court terme et que les études devront se préoccuper maintenant des effets à long terme, ce qui accroît encore leurs difficultés de mise en œuvre et d'exploitation. Enfin la grande majorité des études dont les résultats peuvent être pris en considération sont menées hors de France et ces résultats sont probablement adaptables à notre pays, même s'il demeure indispensable que des études soient menées dans notre propre environnement.

Quelles recommandations formuler pour les études futures ?

Tout d'abord il faudra améliorer les méthodes de mesure dans le temps et l'espace (en termes de caractéristiques d'exposition). On s'intéressera notamment, s'agissant des particules, à leur nombre, qualité et masse particulaires, en association avec les mesures des gaz polluants présents en même temps. Il est nécessaire de développer les études des particules ultra fines qui atteignent les régions les plus profondes du poumon. Les études des modes d'exposition des individus devront s'effectuer conjointement à l'intérieur et à l'extérieur des locaux. Il faudra aussi développer les études des effets réciproques des pneumallergènes, virus, gaz toxiques et particules en suspension.

Enfin il est de la plus haute importance que l'on étende la mise en place des registres d'observation des éventuels effets délétères de l'environnement sur la santé.

Conclusion

Les études récentes montrent un accroissement de l'incidence de certaines maladies respiratoires dans l'espèce humaine, notamment les crises d'asthme et probablement les bronchiolites aiguës du nourrisson. Des liens de causalité s'établissent entre ces constatations et la pollution environnementale avec un rôle reconnu aux faibles doses. Cependant ces liens de causalité sont surtout établis pour les effets à court terme, et il manque encore des études démontrant l'impact de la pollution atmosphérique sur la pathologie respiratoire à long terme, notamment l'augmentation de la prévalence de l'asthme.

En forme de conclusion on pourrait ainsi, en prenant l'exemple des particules, énoncer les problèmes à résoudre pour les décideurs en Santé Publique : 1) quel composé a l'effet le plus délétère dans les mélanges complexes ? 2) Existe-t-il un seuil de

sensibilité aux particules ? 3) Les gradients particulaires jouent-ils un rôle dans le déclenchement des manifestations ? 4) Quels sont les individus les plus vulnérables à l'augmentation des concentrations particulaires ?

BIBLIOGRAPHIE

DIAZ-SANCHEZ D. *et al.* *J Clin Invest*, 1994, 94 : 1417-25.

FUJOMAKI H. *et al.* *Int Arch Allergy Immunol*, 1995 ; 108 : 268-73.

Health effects of outdoor air pollution. State of the art. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996, 153 : 3-50 (Part I).

Health effects of outdoor air pollution. State of the art. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996, 153 : 477-98 (Part II) (805 ref).

SCHWARTZ J., Air pollution and daily mortality : a review and meta-analysis. *Environ Res*, 1994, 74 : 36-52.

TAKENAKA H. *et al.* *J Allergy Clin Immunol*, 1995, 95 : 103-15.

VON MUTIUS E. *et al.* *Am J Respir Crit Care Med*, 1994, 149 : 358-64.

Débat

Jean HODEBOURG

Syndicaliste CGT, je siége à la commission de reconnaissance des maladies professionnelles. Ma question s'adresse à Monsieur Laurent Schwartz à propos du dernier mot de son résumé où il parle de l'espoir dans la prévention. Les salariés sont des sentinelles subissant des expositions élevées. Nous sommes très inquiets de la progression des cancers du poumon notamment en Moselle et en Meurthe-et-Moselle où il y a la plus forte mortalité en France. Dans la population des personnes de 45-54 ans, les seules catégories socio-professionnelles parmi lesquelles la fréquence du cancer augmente sont les ouvriers alors qu'elle diminue dans les autres catégories. En Lorraine pour les cancers du poumon des mineurs de fer, de l'amiante et du soudage, après 20 ans d'exposition, à tabagisme égal, le S.M.R. [NDLR : Standardized mortality ratio, ratio standardisé de mortalité] est de 3,24, c'est-à-dire trois fois plus de cancer du poumon chez ces ouvriers. Ma question est la suivante : est-ce qu'il n'y a pas en général sous-estimation du rôle du travail, chez ces sentinelles que sont les salariés, en tant que source de danger pour la santé publique ?

Laurent SCHWARTZ

C'est une question très difficile pour laquelle je ne suis pas vraiment apte à répondre. Je n'ai pas les données brutes. Ce que je peux vous dire moi, c'est que je n'ai jamais vu un cancer du poumon chez un non-fumeur. Aujourd'hui les chiffres les plus modernes montrent chez l'homme une proportion de cancers du poumon inférieure à 1 % chez les non-fumeurs. Il y a dans le cancer des poumons des grandes causes et des plus petites causes ; en tout cas, au point de vue épidémiologique, le tabac me semble de très loin surpasser les autres, il faut des outils beaucoup plus fins en épidémiologie pour répondre aux questions de l'importance du soudage de l'amiante ou d'autres pour lesquelles je ne suis pas compétent pour vous répondre.

Jean HODEBOURG

Le cancer du poumon des mineurs de fer peut se trouver chez ceux qui n'ont jamais fumé de leur vie. Moi je peux vous nommer des soudeurs de Neuves-Maisons, qui n'ont jamais fumé de leur vie. Je suis de ceux-là d'ailleurs et j'ai été exposé à l'amiante au soudage. Je ne peux pas rester silencieux devant une telle réponse.

Marcel GOLDBERG

On ne peut pas dire qu'il faut une épidémiologie fine maintenant pour voir qu'il y a des risques de cancer du poumon qui sont associés à autre chose que le tabac. Il est clair, je suis bien d'accord, que le tabac est de loin la cause majeure, c'est le facteur qui cause le plus de cancers du poumon quand on prend l'ensemble des facteurs de risque. Mais il y en a d'autres.

Frédéric BOIS

Au niveau du tabac et cancer du poumon, il y a également le fait qu'il y a de fortes interactions, des synergies. Ces problèmes de synergies ne sont pas très bien connus. Lorsqu'il y a des expositions concomitantes, il est difficile de dire quel est le principal acteur. C'est un point à souligner en ce qui concerne l'amiante et le tabac.

Jean HUSS

Député au parlement Luxembourgeois, à la commission santé, je m'occupe un peu de ce problème de la santé et de l'environnement. J'ai deux idées à formuler. La première concerne la pollution de l'air extérieur. Considérons le cas des pollinoses. Des études ont été conduites en Allemagne et au Japon, qui ont constaté beaucoup plus de pollinoses, notamment aux pollens de bouleau, dans les régions qui se trouvent le long des autoroutes et dans les régions où il y a beaucoup de concentrations industrielles, que dans les régions peu polluées. On a essayé de trouver la raison de cette différence. On a passé au microscope les pollens des deux régions (polluée et non polluée) et on a constaté que les pollens de bouleau étaient chargés de polluants, de SO₂, de particules diesel, de plomb etc.

Deuxièmement, je ne suis pas d'accord avec l'orateur qui a dit qu'il est beaucoup plus difficile de faire quelque chose contre la pollution à l'intérieur des maisons parce que c'est le consommateur qui achète les produits qui l'exposent à des dangers. Je pense qu'il faut avoir une attitude de précaution aussi quant aux substances chimiques employées dans les plastiques, dans les bois etc, par exemple le pentachlorophénol est interdit en Allemagne, au Danemark, en Hollande et au Luxembourg mais n'est toujours pas interdit au niveau de l'Union européenne.

Alain GRIMFELD

En ce qui concerne les interactions entre pollens et pollution chimique environnementale, ce n'est pas aussi simple que cela. Ce n'est pas parce que l'on a des modifi-

cations de l'aspect extérieur, même en microscopie électronique à balayage, des pollens, que ces pollens sont forcément beaucoup plus allergisants. Il y a des études faites actuellement, pour savoir quelle est la responsabilité de la pollution atmosphérique dans les modifications des épitopes de ces allergènes portés par les pollens, en particulier à l'ozone.

Quand vous parlez de la pollution intérieure des locaux, vous avez tout à fait raison. On peut réglementer les substances utilisées de manière domestique qui peuvent être prouvées délétères pour les problèmes respiratoires. Cependant cette réglementation peut s'avérer inefficace si les gens n'écoutent pas les recommandations que vous leur faites. Il y a un problème essentiel relatif à l'information de la population et à l'auto-discipline de la population qui est tributaire de la compréhension des risques, par les populations données.

Enjeux sociaux

Présidence : Denis BARD ⁽¹⁾

Enjeux économiques : L'analyse coût-bénéfice en matière de santé environnementale

Olivier CHANEL ⁽²⁾

A l'inverse des marchés économiques parfaits, sur lesquels existent un équilibre résultant de l'égalisation de l'offre et de la demande et un prix correspondant, les facteurs environnementaux susceptibles d'influencer le niveau de santé d'une population (pollution atmosphérique, pollution par les métaux lourds ou l'amiante, pollution par les aliments, effets des émissions radioactives, risques de catastrophes industrielles ou naturelles) appartiennent à la classe des biens publics ⁽³⁾. Ces facteurs constituent généralement des externalités : ils ne sont pas produits pour eux-mêmes mais résultent de conséquences non désirées et non prises en compte d'une activité productive. Les équilibres obtenus par le jeu du marché n'obéissent alors plus au critère de Pareto-optimalité, selon lequel il n'est pas possible d'augmenter le bien-être d'un individu sans diminuer celui d'au moins un autre individu.

Les facteurs environnementaux considérés ne peuvent donc être régulés par le seul jeu d'actions individuelles et une intervention étatique s'avère nécessaire pour assurer à la collectivité un état sanitaire optimal fonction du niveau de chacun de ces facteurs. Cette intervention peut prendre trois formes :

- l'élaboration de normes, règlements et dispositions techniques d'application générale ;
- la mise en place de taxes, subsides, marchés des droits à polluer, à vocation incitative individuelle ;

(1) Laboratoire d'Epidémiologie et d'Analyse du Détriment Sanitaire, SEGR/DPHD/IPSN, BP 6, 92265 Fontenay-aux-Roses.

(2) GREQAM, Centre de la Vieille Charité, 2, rue de la Charité, 13002 Marseille.

(3) Un bien est dit public si nul ne peut être exclu de sa consommation, et que le coût marginal d'un consommateur supplémentaire est nul. Il est de plus qualifié de pur lorsque tous les individus en consomment la même quantité.

- la décision centralisée et arbitraire de ce qui doit être produit, comment et par qui.

Les conditions nécessaires à cette intervention demandent que les relations entre les facteurs environnementaux et l'état de santé soient connues, de type causal, et qu'il soit possible de modifier le niveau de ces facteurs. Les conséquences sanitaires ne sont généralement pas connues avec certitude (notamment en ce qui concerne le caractère chronique de certaines affections ou la probabilité d'occurrence de catastrophes), et l'on raisonne en terme de **risque** d'occurrence d'un événement.

La principale difficulté tient alors au fait que, pour des raisons techniques, technologiques ou économiques, un risque nul est généralement impossible à atteindre, si bien que des choix doivent être effectués concernant le niveau de risque ⁽⁴⁾. Afin que ces choix soient les meilleurs possibles, l'importance des facteurs environnementaux sur la santé doit être évaluée avec soin dans un premier temps, et une fois l'ensemble des informations connu, la gestion de ces facteurs doit être optimale.

L'analyse coût-bénéfice se situe à l'interface de ces deux sphères – l'évaluation et la gestion des risques – en autorisant des comparaisons entre des décisions dont les implications sanitaires, les coûts, les bénéfices et les répercussions sur les différents secteurs économiques sont répartis dans le temps et dans l'espace.

Après avoir brièvement rappelé le cadre général de l'analyse coût-bénéfice, nous présenterons sa spécificité lorsqu'elle est utilisée dans le cadre de la santé environnementale. Nous étudierons ensuite les principales difficultés pratiques liées à son implémentation, avant de terminer par un exemple concernant la pollution atmosphérique.

MISE EN PLACE D'UNE ANALYSE COÛT-BÉNÉFICE

A partir de la fin des années 60, les méthodes de coût-bénéfice ont connu un développement considérable, tant au niveau national qu'au sein d'organisations internationales (Banque Mondiale, Communauté européenne, Fonds Monétaire International, OCDE,...). Elles évaluent généralement des projets afin d'opérer un classement, mais leur rôle peut être beaucoup plus actif dans certains secteurs économiques en orientant les décisions publiques (transports, environnement, santé).

Aux Etats-Unis, un décret du Président Ronald Reagan (« Executive Order » n° 12291 de février 1981) demande aux agences fédérales américaines d'effectuer une étude d'impact pour toute mesure législative ou réglementaire susceptible d'avoir un impact environnemental supérieur à 1 million de dollars. Ce décret a généralisé le recours à

(4) Voir sur ce sujet Moatti (1991, 1996).

l'évaluation coût-bénéfice – entre autres pour quantifier les effets non monétaires – et, même s'il semblait à l'origine conçu pour avoir l'effet inverse, favorisé l'émergence des problèmes liés à l'environnement aux Etats-Unis.

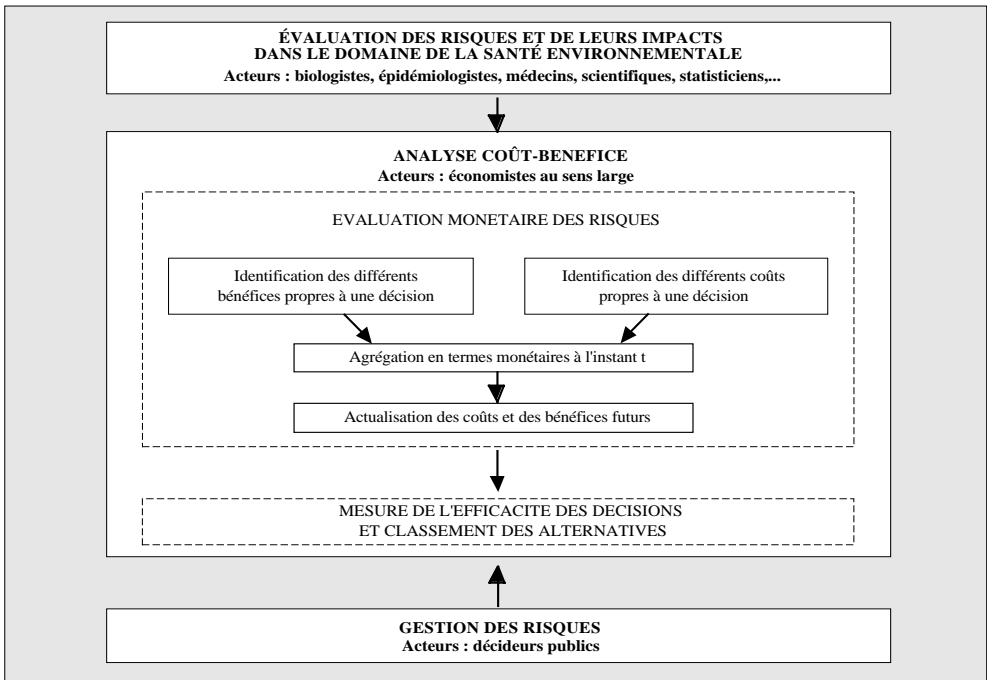
En France, un arrêt du Conseil d'Etat de mai 1971 incite les juges à utiliser une approche cohérente face à un projet public, en « évaluant sa désutilité et son utilité » [HENRY, 1994].

De façon conceptuelle, l'analyse coût-bénéfice consiste à relever l'ensemble des impacts positifs et négatifs d'une décision et à les quantifier en termes économique. Elle peut être envisagée lors d'un choix nécessaire parmi des alternatives exclusives (choix d'un seuil de radiation admissible, ou en général d'une valeur limite pour une norme sanitaire) ou non exclusives (choix des améliorations à effectuer en priorité sur un réseau de transports).

De façon théorique, on peut distinguer plusieurs étapes (voir également la partie centrale de la *figure 1*) :

- 1) Identification et mesure des bénéfices, sous la forme de nombres d'occurrences évitées concernant diverses variables sanitaires, de variations de

Figure 1 : L'analyse coût-bénéfice en santé environnementale



- risque ou plus généralement de variations positives de bien-être que retirerait chaque individu si la décision était prise.
- 2) Identification et mesure des variations négatives de bien-être et des coûts que supporterait chaque individu si la décision était prise.
 - 3) Agrégation des coûts et des bénéfices à la date de la prise de décision. L'hétérogénéité des éléments en jeu, tant du côté des bénéfices que des coûts, ainsi que le caractère non-marchand de certaines composantes du bien-être complexifient l'analyse et requièrent une normalisation. La plus courante consiste à exprimer ces grandeurs en termes monétaires.
 - 4) Actualisation des coûts et des bénéfices, afin de rendre comparables les flux financiers futurs survenant à des dates différentes et pendant des laps de temps variables.
 - 5) Prise de décision après analyse des coûts et des bénéfices actualisés, et éventuellement comparaison avec ceux des alternatives envisageables lorsque le choix est exclusif.

APPORTS DE L'ANALYSE COÛT-BÉNÉFICE EN SANTÉ ENVIRONNEMENTALE

L'analyse coût-bénéfice, dès lors qu'elle est utilisée pour évaluer les conséquences d'une décision en matière de santé environnementale, semble se situer de façon privilégiée à l'interface des procédures d'évaluation et de gestion des risques sous-jacents.

En effet, **l'évaluation** de l'impact des facteurs environnementaux sur la santé passe par l'analyse des risques en fonction de divers niveaux d'exposition, la connaissance de la population exposée à chacun de ces niveaux de risque et le calcul des impacts sanitaires pour différentes expositions et pour chacun des facteurs. L'ensemble des connaissances nécessaires relève des épidémiologistes, des médecins, des scientifiques,... à qui il revient de construire les relations dose-effet. Cette étape primordiale s'avère délicate quand elle concerne les impacts aigus, et pratiquement irréalisable lorsque l'on s'intéresse aux impacts chroniques. Les difficultés rencontrées tiennent au nombre élevé de facteurs potentiels (plus de 70 000 substances chimiques distinctes sont recensées), à leurs interactions, à l'existence de temps de latence parfois très longs entre une exposition et la survenue d'un effet sanitaire, et aux difficultés à généraliser les résultats, que ce soit de l'animal vers l'homme, des faibles doses aux fortes doses ou des résultats de laboratoire aux conditions réelles d'exposition.

La **gestion** du risque, pour sa part, revient aux décideurs publics qui doivent arbitrer parmi les différentes options. C'est à cette étape que s'impose le concept de *risque*

acceptable, à comprendre comme « acceptable pour la société » compte tenu des connaissances actuelles concernant les impacts sur la santé et des sommes disponibles.

Le concept de *risque acceptable* ne possède pas de définition universelle dans la mesure où il dépend de la technologie accessible lors de la prise de décision, de choix éthiques (privilégier certaines catégories de la population du fait de leur vulnérabilité : nourrissons, femmes enceintes, personnes âgées,...) ou de choix parfois arbitraires (l'agence américaine de protection de l'environnement considère comme inacceptable un risque de cancer de 1 pour 1 million d'individus exposés toute une vie à un facteur, alors qu'une étude suédoise⁽⁵⁾ estime par exemple le risque d'exposition aux particules organiques à environ 500 pour 1 million). De même, l'impact psychologique de la réalisation de ce risque importe : 20 décès annuels liés à des affections chroniques durant 5 ans, ont un impact bien inférieur à celui de 100 décès simultanés dans une catastrophe chimique. Enfin, la pression de lobbies pour raison économique ou non, ou celle de la population (la réaction disproportionnée à l'encontre de la viande bovine liée au risque de développement de la maladie de Creutzfeldt-Jakob par exemple) peuvent sensiblement modifier le niveau de risque acceptable, et par là même, les décisions prises.

C'est parce que les sommes en jeu sont limitées et que toute action coûteuse se fait potentiellement au détriment d'une autre, qu'il convient de se fonder sur un concept de *risque acceptable* lors des décisions publiques en général et de celles concernant l'environnement en particulier. La *figure 1* montre clairement que l'analyse coût-bénéfice permet d'une part une évaluation monétaire des risques sanitaires associés aux scénarii construits par les scientifiques, et d'autre part la mesure de l'efficacité des décisions à prendre ou déjà prises, et l'élaboration d'un processus de classement des alternatives lorsque les choix sont soumis à une contrainte budgétaire.

Ex-ante, l'analyse coût-bénéfice éclaire les modalités d'intervention de l'Etat dans le domaine de la santé environnementale, en évaluant l'impact des normes et réglementations. Lorsque les décisions portent sur des choix non exclusifs, elle permet d'effectuer un classement révélant les projets susceptibles de dégager le bénéfice social le plus important pour la collectivité. Les décisions étatiques résultant de ce classement seront fonction des priorités et des sommes disponibles.

Lorsque les choix sont mutuellement exclusifs, l'analyse coût-bénéfice permet l'évaluation monétaire des scénarii fonction des divers risques sous-jacents, laissant au décideur la responsabilité finale du choix révélant son caractère acceptable.

(5) Tornqvist et Ehrenberg (1994).

L'analyse coût-bénéfice intervient aussi dans l'élaboration des mécanismes incitatifs, puisqu'elle autorise la mise en place du principe « Pollueur-Payeur » (et de manière similaire, celle des subsides) sur un raisonnement économique justifié. Ainsi, en favorisant une prise en compte (internalisation est le terme économique consacré) des externalités lors des processus de décisions des acteurs environnementaux, elle conduit à un comportement tendant à l'optimum collectif.

Ex-post, l'analyse coût-bénéfice permet d'introduire le concept de risque *économiquement* acceptable, et de le substituer au principe de précaution qui peut prévaloir en l'absence de données scientifiques suffisamment établies. Elle permet la mise en évidence d'incohérences associées à des fixations non justifiées des niveaux de risque, conduisant à des allocations de ressources non optimales pour la collectivité, et dont l'utilisation pour un autre projet pourrait dégager un gain social net.

Toutefois, il ne semble pas raisonnable d'utiliser l'analyse coût-bénéfice afin de déterminer **une seule** valeur du risque acceptable pour l'ensemble des domaines couverts par la santé environnementale, valeur sur laquelle toutes les décisions publiques seraient fondées de façon à égaliser « le coût marginal d'un décès supplémentaire évité » pour chaque décision possible.

DIFFICULTÉS PRATIQUES LIÉES À L'APPLICATION DE L'ANALYSE COÛT-BÉNÉFICE EN MATIÈRE DE SANTÉ ENVIRONNEMENTALE

Mesure des bénéfices

La première difficulté porte sur la détermination des bénéfices à comptabiliser. En effet, il existe généralement un consensus concernant les bénéfices directs en termes sanitaires (morbidité – comprenant les hospitalisations et la médecine ambulatoire – et mortalité) ainsi que les bénéfices en termes de pertes productives qui leur sont associés (arrêts de travail, jours d'activité réduite). Par contre, les effets relatifs aux journées avec douleur ou désagréments (toux, gêne respiratoire), les coûts psychologiques associés à un événement morbide ainsi que l'ensemble des effets indirects induits par un tel événement (temps perdu en visite par les proches, déplacements occasionnés, impossibilité de poursuivre des activités récréatives), sont l'objet d'avis divergents quant à l'opportunité de leur prise en compte. Il convient donc de mentionner clairement quels bénéfices sont évalués.

Le problème de la période de latence peut se poser lorsque l'on cherche à établir les variations de risque d'occurrence liées à l'exposition à des substances toxiques. Ainsi, il existe un intervalle de temps entre une exposition et la survenue des premiers

symptômes, pendant lequel l'individu est apparemment sain. Si les effets physiologiques induits par cette exposition ne sont pas ressentis par l'individu mais sont néanmoins mesurables, faut-il les incorporer dans l'analyse ? Lorsqu'une exposition actuelle implique un nombre de cancers accru dans 20 ans par exemple, quand faut-il les comptabiliser ?

Mesure des coûts

Dans le cadre d'une analyse coût-bénéfice, et lorsqu'il existe plusieurs moyens pour atteindre un objectif déterminé (diminution de la concentration d'un polluant ou des émissions radioactives, amélioration de la qualité de l'eau,...), il est souhaitable d'effectuer une analyse coût-efficacité préalable. Celle-ci consiste à retenir la façon la moins onéreuse d'atteindre cet objectif, c'est à dire celle dont les coûts financiers et l'évaluation des effets négatifs sont les plus faibles. L'efficacité n'est alors pas nécessairement exprimée en termes monétaires pour peu qu'elle soit unidimensionnelle.

Problèmes liés à l'agrégation

Une fois comptabilisées toutes les sources de bénéfices et de coûts, il s'avère nécessaire de les exprimer en une unité de mesure commune à des fins de comparaison, compte tenu de leur hétérogénéité. Le choix usuel étant la monnaie, il convient donc de connaître **le prix** de chacun des éléments entrant dans l'analyse.

Lorsqu'il s'agit de biens marchands, le marché – supposé concurrentiel – sur lequel ils s'échangent conduit à un prix à l'équilibre, qui est alors utilisé.

Lorsqu'il s'agit de biens non-marchands, il n'existe pas de marché physique, donc pas de prix. Sont ainsi concernées des grandeurs comme le temps, le bruit, la douleur, la vie humaine ou les aspects esthétiques qui s'avèrent d'importance dans l'analyse et doivent donc être évaluées. La valeur que les individus attribuent à ces « biens » doit alors être inférée soit à partir du prix d'un bien marchand qu'ils considèrent d'une façon ou d'une autre comme équivalent, soit à partir de méthodes de révélations directes.

Il nous semble important d'étudier plus spécifiquement les méthodes visant à valoriser la vie humaine, car la diminution du nombre de décès représente – au moins en santé environnementale – une grande part des bénéfices associés à une décision.

Valorisation de la vie humaine

Attribuer une valeur économique à la vie humaine peut apparaître comme froidement rationnel, voire choquant si l'on considère le caractère sacré de la vie. Toutefois, cela s'avère nécessaire dès que l'on s'interroge sur l'opportunité d'une décision modifiant la probabilité de décéder, et d'autant plus si cette décision agit

conjointement sur le niveau d'autres variables sanitaires. Le concept de *vie statistique* utilisé fait référence à une vie hypothétique dont la valeur est déterminée à partir de variations de probabilités conditionnelles de décès pour chaque classe d'âge d'un groupe identifié d'individus soumis à un risque.

Trois méthodes sont généralement utilisées à des fins de valorisation de la vie humaine.

La première consiste à étudier les décisions passées au cours desquelles une variation de la probabilité de décès a été en jeu afin d'inférer une valeur sous-jacente de la vie humaine. Les résultats ainsi obtenus sont toutefois incohérents : JONES-LEE (1994) relève ainsi que la décision de ne pas imposer un mécanisme rendant les armoires à pharmacie inaccessibles aux enfants implique que la valeur unitaire de leur vie est inférieure à 1 000 £, alors que MOODY (1977) remarque que le renforcement des normes de construction suite à l'effondrement d'un étage lors d'une explosion de gaz conduit à une valorisation unitaire de la vie humaine supérieure à 20 000 000 £.

La seconde approche consiste à adopter une vision strictement productiviste de l'individu en fondant la valeur de la vie humaine sur la seule activité productive évaluée comme la somme actualisée des revenus futurs (approche parfois appelée théorie du capital humain). Les valeurs obtenues se situent généralement entre 1 et 4 millions de francs pour un homme actif, mais cette vision est très largement critiquée. Elle suppose tout d'abord que la valeur de l'individu est représentée uniquement par ce qu'il produit, et que cette productivité est correctement et uniquement mesurée par ses revenus. Est ainsi négligée toute la production non-marchande, fait particulièrement troublant dès lors que l'on considère les femmes au foyer, le bénévolat, les non-actifs ou les enfants. De plus, le choix d'un taux d'actualisation est une variable clé, puisque le passage d'un taux annuel de 2,5 % à un taux de 10 % conduit à diviser par 5 le poids relatif d'un enfant par rapport à un adulte actif [voir LANDEFELD et SESKIN, 1982]. Enfin, une critique plus conceptuelle réside dans le fait que cette approche viole les principes fondamentaux de l'économie du bien-être dans la mesure où elle ne tient pas compte des préférences des agents dont toute valeur économique est pourtant issue.

La troisième méthode consiste à faire révéler les consentements à payer pour une réduction de la probabilité de décès. Les méthodes indirectes fondées sur l'information disponible sur les marchés (marché du travail, des unités d'habitation, des biens de protection) conduisent à une valorisation ex-post, alors que les méthodes directes d'évaluation contingente (analyse des réponses d'individus à des situations théoriques impliquant une variation de la probabilité de décès) permettent d'estimer une valorisation ex-ante, donc avant la prise de décision.

Concrètement, une valorisation de la vie humaine autour de 10 millions de francs est courante aux Etats-Unis. La Commission européenne préconise pour sa part une

valeur de 17 millions de francs (2,6 millions d'écus) dans le cadre du projet ExternE. En France, la Sécurité Routière utilise la valeur de 3,3 millions de francs pour fonder ses décisions de construction d'infrastructures, et une étude très sérieuse de DESAIGUES et RABL (1995) établie sur les préférences individuelles et corrigeant différents biais, propose 5,5 millions de francs.

Dès lors qu'une valeur de référence de la vie humaine est retenue, convient-il d'en attribuer l'intégralité à chaque décès lorsque la population touchée est spécifique ? En effet, les études épidémiologiques généralement à la base du calcul du nombre d'occurrences évitables, ne permettent pas de déterminer lors de l'observation d'un décès associé à un facteur environnemental (pollution de l'eau, de l'atmosphère ou de l'alimentation par exemple), quelle aurait été la date de décès en l'absence de ce facteur déclenchant. Il est raisonnable de penser que la détérioration de la qualité environnementale fait sentir ses effets d'abord sur une population fragilisée (malades, personnes âgées, asthmatiques ou allergiques), dont la probabilité de décès (ou de morbidité) est supérieure à celle de la population en général. L'imputation de la totalité de la valeur de la vie humaine revient à considérer que l'espérance de vie de l'individu avant son décès est indépendante de la cause de décès. Si ceci est effectivement le cas lors d'accidents (nucléaires, chimiques ou de la route) qui touchent indifféremment l'ensemble de la population, cela est fort discutable dans le cas de décès liés à une pollution de l'environnement.

Actualisation des coûts et des bénéfices

Cette étape permet d'exprimer en valeur présente, l'ensemble des flux futurs engendrés par une décision. Le choix du taux d'actualisation est très important, car il conditionne les arbitrages entre générations : un taux proche de 0 % conduit à donner un poids très important au futur, alors qu'un taux élevé (10 % par exemple) privilégie le présent ⁽⁶⁾. Des travaux récents [RABL, 1996] inciteraient à retenir deux valeurs du taux annuel d'actualisation : entre 3 et 8 % pour la génération actuelle, soit environ 30 ans, et entre 1 et 2 %, proche du taux de croissance de l'économie, pour les générations futures.

Prise de décision

Elle doit se faire après comparaison des différences (bénéfices-coûts) relatives aux décisions possibles. L'utilisation des ratios (coûts/bénéfices) ne semble pas conseillée, bien que parfois utilisée, dans la mesure où la dimension relative au gain social net disparaît lors de l'utilisation de ce type d'indicateur. Ceci est d'autant plus important que les choix sont non exclusifs.

(6) La somme des flux annuels K actualisés au taux i sur une durée infinie vaut $(1/i) \times K$.

APPLICATION À UNE RÉDUCTION DE LA POLLUTION ATMOSPHÉRIQUE EN ILE DE FRANCE

Une étude récente pour le ministère de l'Environnement [CHANEL, GENIAUX, RYCHEN, DENIAU ET GHATTAS, 1996] s'est attachée à déterminer les bénéfices sanitaires associés à une diminution de la pollution atmosphérique en Ile de France. Un des scénarii concernait l'évaluation des bénéfices associés aux indicateurs sanitaires aigus (mortalité et morbidité) et aux arrêts de travail. Ainsi, les bénéfices attendus d'une réduction de 10 % du niveau annuel moyen de NO₂ sont évalués à 556 millions de francs par an (dont 500 millions pour la mortalité, 36 millions pour la morbidité, et 20 millions pour les arrêts de travail).

Dans le même temps, le programme Auto/Oil (1996) de la Commission Européenne s'est attaché à déterminer le coût de mesures permettant d'assurer à « 90 % de la population urbaine d'Europe » (dont la France) le respect des normes européennes en matière de pollution atmosphérique, entre autres concernant le NO₂. Parmi les diverses mesures envisageables, une analyse coût-efficacité a conclu que les moins coûteuses devaient s'attacher à réduire les émissions des bus et des petits véhicules utilitaires. Le coût annuel global correspondant est estimé à 1,6 milliards d'écus (soit environ 10 milliards de francs) pendant 15 ans. Ramené à l'Ile de France, ce programme correspond à une réduction de 10 % du niveau annuel moyen de NO₂ et s'élève à 270 millions de francs/an sur 15 ans ⁽⁷⁾.

Un taux d'actualisation de 5 % par an, cohérent avec les taux utilisés d'ordinaire, est retenu. Les bénéfices, qui seront générés dès que les mesures de réduction seront prises, sont actualisés sur une durée infinie et estimés à 11 milliards de francs environ. Les coûts, actualisés sur la durée de la mise en œuvre du programme, soit quinze ans, sont de 2,8 milliards de francs. Il apparaît que, compte tenu des hypothèses retenues, la mise en place des mesures envisagées générera un bénéfice sanitaire net d'environ 8 milliards de francs sur l'Ile de France.

CONCLUSION

Lors de cet aperçu de l'analyse coût-bénéfice en matière de santé environnementale, nous avons constaté la position privilégiée de cette méthode dans le processus décisionnel. Les éléments qu'elle apporte revêtent ainsi deux aspects :

- l'incitation à une prise en compte explicite de l'impact sanitaire de certaines décisions en matière d'environnement, à l'élaboration et à la justification de réglementations adaptées,

(7) En l'absence de précisions concernant la répartition possible du coût total entre les différents Etats membres, il a été supposé réparti au prorata de la population concernée (l'Ile-de-France représente 2,7 % de la population urbaine de l'Union européenne).

- la mise en évidence des incohérences éventuellement liées à des décisions passées pour lesquelles le principe de précaution *a priori* a prévalu lors de la fixation d'un niveau de risque acceptable, au détriment d'une gestion optimale.

L'analyse coût-bénéfice semble ainsi constituer un moyen privilégié de révélation des enjeux économiques impliqués par les décisions en matière de santé environnementale, à condition que l'évaluation sous-jacente des risques soit solidement établie.

Deux suggestions semblent intéressantes lors de la mise en œuvre de l'analyse coût-bénéfice.

Bien qu'il soit nécessaire de ramener les coûts et les bénéfices dans une grandeur (monétaire) commune, il est sans doute opportun de mentionner aussi les résultats de chacune de leurs dimensions en termes non monétaires. Cela permet d'une part de conserver à l'esprit le caractère complexe et multiple des bénéfices et des coûts, et d'autre part de faciliter les choix parmi des décisions touchant diversement la population, afin d'en favoriser les composantes les plus fragiles par exemple.

Enfin, les analyses de sensibilité concernant les valeurs monétaires retenues doivent permettre de distinguer clairement les effets bruts (en termes de modification de variables sanitaires) de ceux spécifiques aux valeurs monétaires choisies. Il devient alors plus facile pour chacun, et en premier lieu pour les décideurs publics, de retenir les valeurs monétaires les mieux adaptées au problème considéré, ou jugées comme les plus raisonnables.

BIBLIOGRAPHIE

Auto/Oil, « Air quality studies for the Auto/Oil programme », Commission Européenne, DG XI, 1996, à paraître.

CHANEL O., GENIAUX G., RYCHEN F., DENIAU C. et GHATTAS B. *Evaluation monétaire des effets à court terme de la pollution atmosphérique sur la santé. Application à l'Ile-de-France*, Etude réalisée pour le ministère de l'Environnement, 1996, GREQAM, Marseille.

DESAIGUES B. et RABL A. « Reference values for human life : An econometric analysis of a contingent valuation in France », in *Contingent valuation, transport safety and value of life*, N. Schwab et N. Soguel Eds., 1995, Kluwer, Boston.

HENRY C. Cours d'économie publique, 1994, Ecole Polytechnique.

JONES-LEE M.W. « Safety and the saving of life : The economics of safety and physical risk », in *Cost-benefit Analysis*, R. Layard et S. Glaister Eds., 1994, Cambridge University Press.

LANDEFELD J.S. et SESKIN E.P. « The economic value of life : linking theory and practice », *American Journal of Public Health*, 1982, 72 : 555-66.

MOATTI J.P. « L'indemnisation du SIDA transfusionnel : le principe du risque nul conduit à une impasse », *Le Quotidien du Médecin*, 1991, 18/12/91.

MOATTI J.P. « La gestion des risques environnementaux pour la santé de l'enfant : plaidoyer pour l'introduction de l'analyse économique coût-bénéfice dans les politiques d'environnement et de santé publique », in *Les liens entre la santé et l'environnement, notamment chez l'enfant*, rapport n° 2588 de l'Assemblée Nationale et n° 245 du Sénat, Paris, 1996, 22/02/96.

MOODY G.H. *The valuation of human life*, 1995, MacMillian.

RABL A. « Discounting of long-term costs : What would future generations prefer us to do ? », *Ecological Economics* 17, 1996, 137-45.

TORNQVIST M. et EHRENBERG L. « On cancer risk estimation of urban air pollution », *Environmental Health Perspectives*, vol 102, 1994, 4 : 1473-82.

Enjeux démocratiques : Principe de précaution, risque acceptable et droit à l'information

William DAB ⁽¹⁾

Depuis quelques années, la santé environnementale est traversée par une série de tensions sociales, politiques, administratives, juridiques, économiques et scientifiques associées à une évolution des modes d'évaluation et de gestion des risques. La discussion sur l'acceptabilité sociale des risques sanitaires liés à l'environnement est devenue un enjeu central pour les décideurs comme pour les professionnels. L'objectif de ce texte est d'analyser le contexte de l'émergence de cette notion et de discuter du point de vue de la santé publique les conditions d'un débat démocratique sur la gestion des risques.

UN CONTEXTE DE CRISE SOCIALE

La santé publique, en tant que champ d'action visant à protéger et à améliorer la santé des populations grâce aux outils des politiques publiques, est devenue un facteur central de la protection de l'environnement. La pollution atmosphérique urbaine en est une illustration actuelle. Le souci de santé et de qualité de vie est désormais une valeur sociale forte. L'histoire de l'échec de l'implantation de DHL à Strasbourg en fournit un signal clair et constitue un tournant historique dans le conflit entre cadre de vie et lutte contre le chômage. Jusqu'à récemment, les politiques publiques d'environnement concernaient la protection des milieux, des espèces, du paysage et l'avenir de la planète. La protection de l'homme est désormais un de ses objectifs premiers.

Cette situation conduit le ministère de l'Environnement à s'afficher comme un décideur de santé publique, ce qui crée inévitablement des frictions bureaucratiques. Cela doit être interprété dans un contexte de crises médiatiques retentissantes qui ont ébranlé la confiance de la population dans la capacité des pouvoirs publics à préserver la santé face aux intérêts industriels, économiques et commerciaux. L'affaire de la vache folle et celle de l'amiante en sont les épisodes les plus récents et les plus

(1) EDF-GDF, Service des études médicales, 30, avenue de Wagram, 75008 Paris.

coûteux. Elles viennent s'ajouter à une longue liste qui va de Seveso à Bhopal, en passant par Tchernobyl, l'huile toxique de Madrid, le transformateur au pyralène à Reims, la décharge de Montchanin. Ces affaires présentent à l'analyse un certain nombre de régularités frappantes (LAGADEC).

- L'affaire est mise sur la place publique à la suite d'une dénonciation juridique et/ou médiatique comportant une accusation de négligence et de non prise en compte des connaissances scientifiques disponibles.
- La réaction immédiate habituelle a été d'affirmer que l'inquiétude n'était pas justifiée, que l'émoi était irrationnel, que les risques étaient limités et que les mesures nécessaires avaient été prises.
- Il existe des incertitudes scientifiques qui mettent en porte-à-faux les discours rassurants.
- Les signaux faibles n'ont pas été mis en valeur et n'ont pas alerté le système décisionnel. Ainsi, dans le cas de l'ESB, dès 1993, des grandes revues médicales internationales avaient soulevé l'hypothèse d'une transmission possible à l'homme. Il ne fallait dès lors pas être grand clerc pour anticiper le fait que tôt ou tard le problème surgirait de façon dramatique sur la place publique. Cela d'autant plus que ni les décideurs, ni l'opinion n'avaient été préparés et que la question n'était débattue que dans un cercle restreint de spécialistes.
- La santé semble sacrifiée sur l'autel des intérêts économiques ou catégoriels.
- L'expertise apparaît difficile à organiser de façon crédible.

Le résultat est patent : un effondrement de la crédibilité des services en charge de la protection sanitaire et une méfiance des citoyens envers les autorités et les experts. Or, en l'absence de confiance, la gestion de ce genre d'affaires conduit inévitablement à de fortes déstabilisations sociales (DUBREUIL).

UN FACTEUR CLÉ : L'INCERTITUDE SCIENTIFIQUE

L'incertitude est véritablement un dénominateur commun à de nombreuses questions de santé environnementale. Ce n'est pas seulement que l'information sur la toxicité des facteurs d'environnement est difficile à rassembler ou que la démarche épidémiologique n'est pas toujours mobilisée à bon escient. Les risques liés à l'environnement présentent des caractéristiques intrinsèques qui rendent difficiles leur mise en évidence et leur quantification.

Avec l'amélioration globale de la qualité de l'environnement et l'efficacité des mesures de prévention contre la pollution dans les pays industrialisés, les problèmes de toxicité

aiguë dus à des expositions à de fortes doses de contaminants sont maintenant relativement bien maîtrisés. L'essentiel des problèmes à gérer concernent la toxicité chronique provoquée par de faibles expositions, répétées dans le temps. Les risques sont ici plus difficiles à objectiver pour des raisons méthodologiques : l'intensité des effets est faible ; la caractérisation de l'exposition est délicate (surtout en rétrospectif) quand celle-ci est constituée d'un mélange complexe de contaminants à faible concentration ; les signes apparaissent après un délai de latence qui peut atteindre plusieurs dizaines d'années pour les maladies comme le cancer ; les maladies provoquées par ces contaminants ne sont pas spécifiques ; elles sont multifactorielles avec une intrication de facteurs endogènes et exogènes ; l'affirmation, dans ce contexte, d'une relation de causalité prête souvent à discussion pour ne pas dire à spéculation.

Tout cela se traduit par des niveaux de risque faibles pour chaque individu, ce qui signifie qu'ils sont délicats à identifier avec certitude et à quantifier surtout au sein d'un bruit de fond élevé. L'amélioration de l'état de santé, qui s'est traduit par un allongement de la durée de vie, rend, en effet, encore plus difficile la mise en évidence d'un impact des facteurs d'environnement sur le niveau de santé.

Il faut aussi souligner que la qualité des milieux eux-mêmes est quelque chose de complexe et en constante évolution. Les humains sont exposés simultanément à une multitude de substances à travers de très nombreuses portes d'entrée : pulmonaires, digestives, cutanées, etc. Il est difficile d'estimer de façon quantitativement fiable ce type d'exposition.

Corrélativement, on constate la faiblesse du système d'information actuel et son incapacité à éclairer la relation environnement-santé. L'erreur à ne pas commettre serait de considérer qu'un phénomène, invisible parce qu'on ne s'est pas donné les moyens de le voir, n'existe pas.

L'évaluation des risques émerge dans ce contexte comme une discipline à part entière qui propose des règles d'extrapolation permettant à partir des connaissances disponibles de borner cette incertitude. Mais il n'en reste pas moins que celle-ci ne peut guère être complètement maîtrisée comme l'illustrent les débats sur la cancérogénicité des champs magnétiques de basse fréquence. Le décideur est donc quasiment toujours condamné à agir sous incertitude avec le double risque permanent de sur-réagir ou de sous-réagir.

Le fait que l'importance de l'émoi dans la population ne semble pas proportionnelle à l'ampleur des risques est un paradoxe fréquent. Ce paradoxe peut être expliqué si l'on réalise que ce qui fait peur est en réalité moins l'ampleur du risque que l'incertitude sur l'existence d'un risque dans le contexte d'une exposition invisible et indécélable par tout un chacun. Dès lors, il ne sert à rien et il est même contre-productif de vouloir tout faire pour rassurer. Si les scientifiques ne peuvent pas se prononcer formellement, il est d'une

certaine façon normal que la population s'inquiète. Si les autorités disent que cette inquiétude n'est pas fondée et qu'en même temps les incertitudes sont patentées, c'est la confiance qui est ébranlée. Dans la gestion de situations incertaines, la confiance est un paramètre clé sans lequel le décideur est paralysé. Il est alors conduit, dans une logique de rachat, à surdimensionner sa réponse pour démontrer qu'il prend ses responsabilités. Le coût social, humain, politique, diplomatique et économique d'un tel enchaînement funeste a atteint avec l'ESB (Encéphalopathie Spongiforme Bovine) une dimension encore inconnue qui menace l'économie agricole et le développement de l'Europe.

De nombreux travaux de sciences sociales permettent de comprendre que si les déterminants de la perception sociale des risques sont multiples, l'incertitude joue constamment un rôle amplificateur et cela quel que soit le modèle théorique auquel on se réfère. La peur est moins liée à l'objectivité du risque qu'aux imaginaires induits (LE BRETON). L'incertitude scientifique est donc la donnée de base du travail des professionnels, en même temps qu'elle en est le premier enjeu.

EXPERTISE DE CRISES ET CRISE DE L'EXPERTISE

Faute d'une expertise organisée pour faire face aux craintes et aux incertitudes, notamment en situation de crise, on peut désormais parler d'une crise de l'expertise. Les capacités d'expertises sont trop dispersées pour être efficaces. Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France, Haut Comité de la Santé Publique, Inspection Générale des Affaires Sociales, Académie Nationale de Médecine, INSERM, CNRS, Comité de la Prévention et de la Précaution récemment créé par le Ministre de l'Environnement, sans compter les nombreuses commissions sectorielles. Aucune de ces instances n'a les moyens de fonctionner correctement. La quantité de travail nécessaire à produire une expertise de qualité est largement sous-estimée et l'ensemble manque de crédibilité. Le problème est à la fois national et local. Il faut bien réaliser que les préfets sont de plus en plus souvent interpellés sur des questions de santé publique sans pouvoir y répondre de façon adéquate.

On constate que, de plus en plus souvent, les experts sont mis en cause moins pour avoir nié l'existence de risques, que pour ne pas avoir su convaincre les autorités de prendre des mesures de prévention. Il sont accusés de complicité de négligence. Par définition, l'expert est celui qui, dans une situation d'incertitude relative, exprime un avis, une opinion pour tenter de dégager le vraisemblable dans une situation qui laisse place à des interprétations contradictoires. C'est donc un exercice délicat et risqué qui requiert expérience, compétence et indépendance. L'indépendance est certainement le point qui appelle le plus à controverses publiques. Mais personne n'est totalement indépendant vis-à-vis des influences liées à l'argent, au prestige, aux nécessités des carrières, aux relations personnelles et familiales, à l'idéologie, etc.

Il faut donc réfléchir aux conditions dans lesquelles l'expertise scientifique est mobilisée et aux responsabilités exercées par les différents acteurs. Si l'expert est toujours dépendant, le processus d'expertise peut être véritablement indépendant, s'il est organisé de façon contradictoire et non manipulée. De plus en plus, s'impose l'idée que sur des sujets complexes et controversés, la valeur de l'expertise réside en ce qu'elle est collective. Il faut donc organiser un processus qui permette aux différentes dépendances de se neutraliser. L'indépendance n'est donc pas une qualité individuelle mais un construit organisationnel.

Un autre point qui mérite réflexion est la séparation de la fonction d'expertise qui concerne l'évaluation des risques, de la gestion des risques pour ne pas faire peser les contraintes de la gestion sur la conduite de l'évaluation. La SFSP a rappelé cette nécessité à de nombreuses reprises. Ici encore, cette indépendance ne relève pas des individus mais de considérations organisationnelles découlant d'une définition claire des responsabilités et de la façon dont l'expertise est insérée dans le système décisionnel. Ce point ne fait pas l'unanimité. Ainsi, dans un article récent, Claude Allègre, un physicien qui pense que les risques de l'amiante sont surestimés, dit « *qu'il faut impérativement trouver, inventer de nouvelles formules pour que scientifiques et politiques coopèrent plus étroitement dans l'amélioration des processus de décision* ». Il y a là un débat à approfondir.

Enfin, il faut souligner que le recours de plus en plus fréquent à la Justice n'est guère une solution satisfaisante. D'une part, parce que les magistrats ne sont pas formés en santé publique. D'autre part, parce que la Justice est plus tournée vers la définition des responsabilités individuelles que vers le diagnostic des dysfonctionnements des systèmes.

Deux conséquences possibles peuvent découler de cette crise de l'expertise. Soit il pourrait y avoir une pénurie d'experts compte tenu des risques judiciaires encourus. Soit les experts tenteront de se prémunir de toute accusation de négligence en rendant des avis systématiquement alarmistes.

LA FAILLITE DE LA NORME

Il existe désormais un énorme fossé entre les pratiques de gestion des risques et les attentes de la population. Dans la tradition réglementaire française, la clé de voûte de l'action des pouvoirs publics est l'édiction de normes assortie de procédures, parfois de valeurs limites d'exposition mais jamais d'objectifs formulés en termes d'état de santé. Certes, la notion de norme conserve son utilité comme guide de pratique. Mais si elle constituait la seule règle du jeu, elle ne serait qu'une ligne Maginot. La récente loi sur l'Air marque ici une évolution intéressante. Elle prévoit certes des normes, mais aussi un ensemble de procédures de planification offrant un cadre de débat entre les acteurs concernés.

Il faut donc relativiser le rôle des normes. D'une part, parce qu'il est parfois difficile de proposer des normes ayant un bien-fondé sanitaire lorsqu'il existe d'importantes incertitudes scientifiques (c'est le cas des champs électromagnétiques de basse fréquence, par exemple). D'autre part, parce que de nombreux toxiques, y compris des toxiques systémiques comme le plomb, semblent agir sans seuil. L'absence de seuil induit un déplacement de la responsabilité de la protection sanitaire du scientifique vers le politique. Cette problématique des faibles doses heurte la culture des responsables administratifs et politiques qui ne sont pas prêts à faire face calmement à des enjeux de ce type.

LA RÉFÉRENCE DU PRINCIPE DE PRÉCAUTION, L’AFFIRMATION DU DROIT À L’INFORMATION

La réaffirmation du principe de précaution participe précisément d'une sorte d'entreprise éducative visant les décideurs. Réaffirmation parce qu'en médecine la priorité déontologique a toujours été de ne pas nuire. Réaffirmation aussi parce qu'en philosophie il ne s'agit pas non plus d'une idée nouvelle. Ainsi Morelle dans son livre « *La défaite de la santé publique* » nous rappelle-t-il que dans le « *Discours de la méthode* » Descartes affirmait : « ... les actions de la vie ne souffrant aucun délai, c'est une vérité très certaine que, lorsqu'il n'est pas en notre pouvoir de discerner les plus vraies opinions, nous devons suivre les plus probables ».

La traduction législative française du principe de précaution montre qu'un effort pédagogique reste nécessaire. Ainsi, la loi du 2 février 1995 dit que la protection de l'environnement relève de quatre principes : précaution, prévention à la source, pollueur-payeur et participation. S'agissant du principe de précaution, il est dit qu'il est celui « *selon lequel l'absence de certitudes, compte tenu des connaissances scientifiques du moment, ne doit pas retarder l'adoption de mesures effectives et proportionnées visant à prévenir un risque de dommages graves et irréversibles à l'environnement à un coût économiquement acceptable* ». Il reste à savoir comment on peut graduer une réponse qui soit proportionnée à un danger incertain. De même, les critères d'acceptabilité des coûts ne sont-ils pas énoncés.

Par ailleurs, la crainte d'excès de précaution a provoqué une réaction de certains scientifiques, majoritairement des médecins, qui ont signé l'appel dit de Heidelberg dans lequel on lit : « *Il n'est pas raisonnable, il n'est pas prudent, que des décisions politiques majeures soient prises sur des présomptions qui doivent certes être examinées, voire prises en compte, mais ne sont, en l'état actuel de nos connaissances, que des hypothèses.* ».

Pour compléter ce tableau, on rappellera la formule extrême utilisée par le commissaire du gouvernement du Conseil d'Etat dans l'affaire de la transmission transfusionnelle du sida qui a dit qu'« *en situation de risques, une hypothèse non infirmée devrait être tenue provisoirement pour valide, même si elle n'est pas formellement démontrée* ».

Appliquée dans toute sa rigueur, cette formule rendrait impossible l'exercice de la médecine et justifierait le retrait de la plupart des médicaments du marché.

C'est dans ce contexte que surgit l'affirmation d'un droit à l'information. D'aucuns ont pu croire qu'en informant de façon transparente, on allait soulager l'angoisse des décideurs à travers des mécanismes de responsabilité partagée. Mais c'est l'inverse qui s'est produit. Dans un contexte de perte de confiance de l'opinion, la transparence de l'information, sans qu'elle ait été accompagnée de véritables mécanismes de médiations a exacerbé les tensions. C'est ainsi qu'on lit souvent dans la presse militante des raisonnements comme « imaginez comme la situation doit être grave. Même pour le sang contaminé, ils n'ont pas parlé. Alors s'ils parlent cette fois c'est qu'on est vraiment à la veille d'une énorme catastrophe ».

LE MYTHE DU RISQUE ACCEPTABLE

Face à cet échec, on assiste actuellement à un nouveau déplacement du débat. L'idée que plus on va nier l'existence d'un risque et plus on va renforcer la croyance en son existence est désormais admise. On lit actuellement de nombreuses prises de position déplorant une soit-disant exigence sociale de risque nul. Ces positions rappellent que le risque fait partie de la vie, que sans risque, le progrès est condamné et que nos sociétés connaissent un niveau de sécurité jamais atteint dans l'histoire. D'où des appels réitérés à la raison.

Si une part de risque reste inévitable, si les faibles doses ont une action probabiliste, alors la question se pose du niveau de risque tolérable. Cette discussion reste encore pour l'essentiel de nature technocratique. Elle se réduit à la fixation d'un niveau de risque que l'on transpose en valeurs d'exposition à ne pas dépasser au cours d'une vie. L'idée qu'il puisse un jour exister un seuil universel de risque accepté socialement est bien sûr vouée à l'échec.

Trois références peuvent être envisagées pour définir une zone de risque acceptable (KEENEY) : les niveaux habituels de risques sanitaires encourus par tout un chacun dans sa vie quotidienne ; les risques liés aux polluants d'origine naturelle ; les décisions en vigueur relatives à des polluants d'origine anthropique et sur la façon dont ce débat a été conduit aux Etats-Unis, pays dans lequel cette discussion a été lancée dès le début des années 80. (2)

Ainsi, dans le domaine des risques d'origine naturelle, l'excès de risque individuel de cancer du poumon, en rapport avec une exposition moyenne au radon (70 Bq/m^3) durant la vie entière, atteint $5,8.10^{-3}$ (PIRARD).

(2) Cette partie est largement redevable d'un travail réalisé par le D^r Pascal Empereur-Bissonnet au sein du Service des études médicales d'EDF-GDF.

Concernant les pollutions d'origine industrielle, une étude d'évaluation des risques sanitaires auxquels seront potentiellement soumis les futurs usagers du site d'une ancienne usine à gaz, après sa réhabilitation, montre que le recouvrement du site par des terres agricoles contenant 40 mg/kg d'arsenic (teneur maximale dans les terres arables non polluées d'Ile-de-France) conduirait à un excès de risque individuel (ERI) de l'ordre de 10^{-4} pour le scénario le plus péjoratif représenté par l'habitation dans une maison individuelle avec potager (SEM).

Pour les risques environnementaux d'origine anthropique, l'excès de risque de leucémie qui correspond à des concentrations atmosphériques urbaines de benzène, estimées en France entre 5 et $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (DOR), correspond à un ERI compris entre 4,1 et $8,3 \cdot 10^{-5}$ pour 70 ans d'exposition. A proximité des autoroutes, des concentrations de $400 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ont été mesurées, soit un ERI vie entière de $3,3 \cdot 10^{-3}$. Dans une étude néerlandaise récente (Vos), l'apport alimentaire moyen en benzo[a]pyrène a été estimé à $0,1 \mu\text{g}/\text{j}$ (soit $1,43 \cdot 10^{-6} \text{ mg}/\text{kg} \cdot \text{j}$ pour un adulte de 70 kg), soit un ERI de cancer est de $1,0 \cdot 10^{-5}$ sur la vie entière.

On peut encore rappeler qu'en matière de risques pris volontairement, un ERI vie entière de cancer pulmonaire de $2,5 \cdot 10^{-1}$ (25 %) affecte les fumeurs d'un paquet de cigarettes par jour.

S'agissant des risques encourus dans la vie quotidienne, de nombreuses activités courantes entraînent un risque mortel voisin de 1 pour un million comme un voyage de 30 miles en autobus ou un trajet de 5 miles en bicyclette (SAGAN). Rappelons que dans les pays occidentaux, le risque vie entière de décès par accident domestique, sur 70 ans, est égal à $8,4 \cdot 10^{-3}$ (British Medical Association). Sur la base d'un chiffre moyen d'environ 140 électrocutions annuelles (GOURBIÈRE), l'ERI d'accident électrique mortel sur 70 ans, pour chaque Français, correspond à $1,7 \cdot 10^{-4}$.

Si l'on examine certaines pratiques de gestion des risques, on note que le référentiel allemand de qualité des sols – en cours d'élaboration par l'agence fédérale de l'Environnement – s'appuie sur un ERI de cancer vie entière de 10^{-5} (KALBERLAH). La définition des valeurs guides de l'Organisation Mondiale de la Santé concernant les concentrations de substances cancérigènes dans l'eau de boisson, repose également sur un ERI de 10^{-5} ; ce choix n'est pas justifié par l'organisation internationale (OMS). L'Union Européenne a publié en juin 1996 une directive relative à la protection contre les rayonnements ionisants. Fondées sur les travaux de l'*International Commission on Radiological Protection* (ICRP), les valeurs limites d'exposition sont de 1 mSv/an pour la population générale et de 20 mSv/an pour les travailleurs de l'industrie nucléaire ; ces doses représentent des ERI de décès par cancer radio-induit de l'ordre de 10^{-4} pour le public et de 10^{-3} pour les professionnels (pour un excès de risque unitaire de $5 \cdot 10^{-2} \text{ Sv}^{-1}$). Ces normes sont considérées comme sévères.

Chacun des exemples de risques ainsi évalués peut être pris comme référence de risque acceptable. Mais lequel choisir ? Il n'est pas possible de répondre et cela d'autant que ces références diffèrent de plusieurs ordres de grandeur. Rien ne permet de justifier qu'en matière de risque cancérigène, l'OMS raisonne sur une limite de risque acceptable environ cent fois inférieure à ce qui est toléré pour de nombreux toxiques non cancérigènes.

Cette hétérogénéité révèle que dans les décisions de protection sanitaire, bien d'autres facteurs que le niveau de risque interviennent. Des facteurs économiques, bien évidemment. Mais aussi un contexte plus ou moins favorable à la confiance. Ainsi en matière de radioprotection, on voit qu'un processus d'expertise structuré au plan international, couplé à un jeu de contre-pouvoir efficace entre les exploitants et les autorités publiques et encadré de la contrainte supplémentaire liée au principe ALARA, arrive à une perception de normes d'exposition très sévères.

Ceci montre qu'en réalité, ce qui est acceptable ou non, n'est pas le niveau de risque, c'est le processus décisionnel aboutissant au choix d'une option de gestion du risque. C'est en ce sens qu'on peut dire qu'un risque accepté est un risque quantifié. Essentiellement parce que la démarche d'évaluation des risques force à passer en revue l'ensemble des connaissances disponibles, ce qui est en soi un facteur de confiance. Mais aussi parce qu'en bornant l'incertitude, l'évaluation des risques contribue à maîtriser l'incertitude qui est un facteur premier de l'inquiétude.

Cependant, c'est moins le résultat de l'évaluation des risques qui compte que la transparence de son processus. En rendant plus lisibles les données scientifiques, en faisant en sorte que ce ne soit pas la dernière étude publiée qui ait systématiquement raison, l'évaluation des risques force les décideurs à devoir expliciter à leur tour leurs critères de gestion.

L'acceptabilité est donc un processus social, ce n'est pas un objectif déterminable à l'avance. C'est d'autant plus important que les actions de réduction des risques dans un secteur s'accompagnent presque inévitablement de leur accroissement dans d'autres secteurs (DUBREUIL), l'exemple des déchets industriels en constituant une excellente illustration.

VERS UNE DÉMOCRATIE SANITAIRE

Si la gestion par la norme est insuffisante, si le principe de précaution manque encore de traduction concrète, si le droit à l'information exacerbe les tensions sociales, si la fixation d'un seuil de risque acceptable ne résout rien, on se retrouve dans une véritable impasse décisionnelle.

Pour en sortir, il va falloir mettre en œuvre un nouveau dispositif de santé publique qui doit comporter des dispositions en termes d'organisation, d'expertise, de médiation, de formation.

Nous plaçons ici que le principe de précaution appliqué à la santé publique ne peut se réduire à un catalogue de recettes technocratiques. C'est un véritable état d'esprit, permettant de traiter les problèmes complexes de façon transparente et cohérente. Le principe de précaution ne peut se concevoir que dans le cadre d'une démocratie sanitaire et pas seulement dans un cadre économique qui posera nécessairement des problèmes de légitimité. Aujourd'hui, opposer brutalement la sécurité sanitaire et les coûts ne peut que générer une inacceptation sociale de la situation.

L'avantage de la démarche d'évaluation des risques est qu'elle conduit à prendre en compte globalement l'ensemble des expositions quelle que soit leur source ou leur voie d'administration. Il s'en suit une explication des choix de gestion qui relèvent actuellement de logiques implicites et incohérentes. Les élus sont d'ailleurs en train de s'en apercevoir lorsqu'ils rechignent à des investissements de dépollution des eaux distribuées en arguant de façon somme toute logique que les règles de gestion utilisées pour les mêmes polluants ingérés dans les aliments sont moins sévères.

Plus l'incertitude est grande et plus le processus décisionnel doit être formalisé, consigné et débattu publiquement. Il faut être bien conscient des bouleversements qu'une telle attitude pourrait induire par rapport aux habitudes en vigueur en matière de décisions de santé publique dans notre pays. Il est désormais crucial d'explicitier les critères quantitatifs et qualitatifs utilisés pour asseoir les décisions, organiser les débats et accroître leur lisibilité. Le plus inacceptable n'est donc pas que le décideur se trompe alors qu'il fait face à l'incertain, mais que la démarche décisionnelle sur laquelle il s'est appuyé ne soit ni transparente, ni cohérente, ni explicite. Dès lors, le décideur prend le risque d'être accusé d'avoir délibérément sacrifié la santé sur l'autel de la compétitivité économique ou des contraintes budgétaires et si ses critères de décision n'ont pas été débattus, argumentés puis consignés, alors il perd toute crédibilité et c'est le règne de la crise (DAB).

C'est dire l'importance des changements organisationnels nécessaires dans notre système de santé publique caractérisé par une grande dispersion des responsabilités. Cette dispersion n'est pas en soi un obstacle à la condition qu'existe un pôle sécréteur de doctrines de santé publique. Le véritable problème du principe de précaution appliqué à la santé publique, c'est qu'aucun organisme n'est le dépositaire déclaré de sa définition et de son application. Le changement de paradigme crée l'opportunité d'un changement organisationnel auquel les professionnels doivent se préparer.

Chaque fois que le pays a dû faire face à de graves menaces sanitaires, il a fallu procéder à des changements structurels. L'hygiène publique fut la conséquence de l'épidémie de choléra de 1849. La création du ministère de la Santé fut liée à la pandémie de grippe de 1918-1919 qui tua plus que la Grande Guerre. Le temps est évidemment venu d'accorder à la sécurité sanitaire l'organisation qui correspond aux énormes

enjeux socio-économiques sous-jacents. Les coûts de la sécurité sanitaire seront toujours sans commune mesure avec les coûts des crises afférentes.

Quel contenu opérationnel peut-on donner au principe de précaution ? Il est triple.

D'abord, la précaution passe par des efforts accrus pour développer les connaissances. Ensuite, la précaution suppose de mettre en place des outils de veille scientifique et technique pour dépister des connaissances nouvelles et en comprendre les implications. Enfin, et c'est là sans doute son véritable sens, la précaution implique l'organisation d'un vaste débat social sur le souhaitable et le faisable.

Développer les connaissances, structurer les capacités d'expertise

Le retour de la confiance passe par la mise sur pied d'un dispositif de surveillance des connaissances au-dessus de tout soupçon. Il faut structurer la veille scientifique dont le but est l'identification de signaux faibles. Sans capacité de traitement de signaux faibles, le décideur ne peut réagir qu'en termes de tout ou rien et dans le contexte de santé publique actuel, il est vraisemblable qu'il va sur-réagir.

Il faut aussi penser la coordination et la professionnalisation de l'expertise qui doit pouvoir rendre accessible aux responsables les connaissances scientifiques les plus actuelles sur l'origine ou l'ampleur des problèmes de santé et les moyens disponibles pour y répondre. Cette expertise doit aussi porter sur l'anticipation des risques pour pouvoir alerter les décideurs concernés. Il faut pour cela s'inspirer des techniques de veille scientifique et technique utilisées dans le monde industriel.

Un débat sanitaire à instaurer

Ce débat ne se résume pas à fixer un seuil de risque acceptable dans un contexte d'absence de seuil où le risque nul est inatteignable. Contrairement à ce que l'on entend souvent, la population n'exige pas un risque nul. Mais elle exige que les connaissances sur les facteurs de risque soient prises en compte sans délai et que la santé occupe toute la place qui doit être la sienne dans les processus décisionnels.

Dans une situation d'incertitude scientifique sur les effets sanitaires des facteurs d'environnement, il revient aux pouvoirs publics de créer les conditions d'un débat permettant aux acteurs sociaux de confronter les données objectives sur les risques sanitaires, les prévisions sur l'efficacité réelle des actions de prévention et l'expression des besoins ressentis par la population. Cette dimension sociale fait partie intégrante d'un principe de précaution manié avec raison.

Le modèle rationnel de l'évaluation des risques ou celui de l'étude coût-bénéfice ne doit pas être surinvesti. Tenter de les imposer comme une vérité intangible est voué

à l'échec. Bien souvent, les résultats des évaluations de risque créent une fausse illusion de précision alors que l'incertitude est parfois de plusieurs ordres de grandeur. On voit d'ailleurs le paradoxe qu'il y aurait à fixer des seuils de risques acceptables de l'ordre de 10^{-4} à 10^{-6} alors que l'évaluation des risques fournit des résultats souvent instables dans cette gamme. Il ne faut donc pas magnifier les chiffres et alimenter la tendance actuelle de leur faire trop confiance. Cela ne signifie pas que l'évaluation des risques soit sans intérêt. Mais sa promotion n'a d'intérêt qu'insérée dans un dispositif de négociation sociale. Elle fournit alors un vocabulaire et une grammaire qui peut faciliter la révélation des enjeux, l'explication des jeux des acteurs. Son véritable rôle social est de fournir les bases d'un dialogue.

Des missions de santé publique à assurer

On peut dès lors résumer les missions que les services de santé publique doivent assumer dans le domaine de la santé environnementale :

- être doté d'une capacité d'alerte sanitaire et scientifique ;
- mettre en œuvre une démarche systématisée d'évaluation des risques sanitaires ;
- programmer les actions nécessaires en définissant des objectifs, en mobilisant des outils performants, en créant les conditions de leur faisabilité sur le terrain, en évaluant les actions ;
- assurer une fonction de médiation sanitaire afin que les problèmes et les solutions fassent l'objet d'un véritable débat public. Les citoyens ont besoin d'interlocuteurs bien identifiés auxquels il peuvent s'adresser en cas de menaces ressenties. Il doit s'agir de professionnels détenteurs d'une responsabilité universelle de santé publique, valable quelle que soit la source de la menace.

CONCLUSION

Dans notre pays, il n'existe pas d'autorité unique qui soit clairement responsable de la protection et de la sécurité sanitaire. Créer la confiance passe nécessairement par l'instauration d'une organisation qui soit porteuse d'une telle responsabilité dans le cadre d'un dispositif interministériel. Cette organisation doit avoir un pouvoir d'alerte, une capacité d'évaluation des risques et une fonction de médiation sanitaire.

C'est tout ce dispositif social, organisationnel et scientifique dont est porteur le principe de précaution. Une vision réductrice de celui-ci n'en fera qu'un gadget, une mode passagère qui ne réglera aucun problème et qui favorisera la production de crises, plutôt que l'inverse.

Lorsque la précarité envahit des couches entières de la société, créant des inégalités d'autant plus flagrantes qu'elles surgissent dans un monde d'opulence, tout devient effrayant. La nourriture que l'on mange, l'eau que l'on boit, l'air que l'on respire, l'énergie que l'on utilise, le travail qui harasse les uns et délaisse les autres, la science qui nous dépasse. Quel est ce monde que nous préparons pour nos enfants ? Les professionnels de santé publique ont ici un rôle crucial à jouer, non pas pour promouvoir une idéologie sécuritaire qui ferait peser des menaces totalitaires, mais pour créer les conditions d'un débat dans lequel les citoyens pourront se réapproprier la maîtrise d'un environnement qui est certes hostile mais aussi créateur de la vie.

BIBLIOGRAPHIE

- British Medical Association. Living with risk. The British Medical Association guide. John Wiley & Sons (ISBN 0-471-91598-X), Chichester, Great Britain, 1987, 179 pages.
- DAB W. La décision en santé publique. Editions ENSP, 1993, Rennes.
- DOR F., DAB W., LAMBROZO J., THOMAS G. Compendium toxicologique. Service des Etudes Médicales EDF-GDF, Paris, France, 1995, 36 pages
- DUBREUIL G.H., GIRARD P., LOCHARD J., SCHNEIDER T. Confiance sociale et gestion post-accidentelle : les leçons de l'accident de Tchernobyl. *Annales des Mines*, 1996.
- Euratom. Directive 96/29/Euratom du Conseil, du 13 mai 1996, fixant les normes de base relatives à la protection sanitaire de la population et des travailleurs contre les dangers résultant des rayonnements ionisants. *Journal Officiel des Communautés Européennes*, L159 39^e année, 29/06/1996, 114 pages
- GOURBIÈRE E. (Service des Etudes Médicales d'EDF-GDF). Communication personnelle.
- International Commission on Radiological Protection (ICRP), 1990. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 60. Pergamon Press, Oxford, UK, 1990, 201 pages
- KALBERLAH F., HASSAUER M., SCHNEIDER K. Methodology for the derivation of toxicologically based soil pollutant levels. In : Contaminated Soil 93. Kluxer Academic Publishers, Dordrecht, The Netherlands, 1993, 303-14.
- KEENEY R.L. Understanding life-threatening risks. *Risk Analysis*. 1995, 6, 627-37.
- LAGADEC P. et DAB W. Environnement industriel et santé publique : le rôle du facteur « santé » dans les crises liées à l'environnement, 1993, Paris.
- LE BRETON D. La sociologie du risque. *Que sais-je ?*, PUF, 1995, Paris.
- MOATTI J.P. Economie de la sécurité. Collection « Analyses et prospective ». INSERM - La Documentation Française, 1989, Paris.
- OMS (Organisation Mondiale de la Santé). Directives de qualité pour l'eau de boisson. Volume 1 : Recommandations. OMS (ISBN 92-4-254460-4), Genève, Suisse, 1994, 202 pages
- PIRARD P. IPSN. Communication personnelle.
- SAGAN L.A. Electric and magnetic fields : Invisible risks, Gordon an Breach publishers (ISBN 2-88449-217-8), Amsterdam, The Netherlands, 1996, 114 pages.
- Service des Etudes Médicales de EDF et de GDF (SEM). Evaluation des risques pour la santé des usagers du site de l'ancienne usine à gaz de Gennevilliers après traitement du sol et réaménagement. Service des Etudes Médicales EDF-GDF, Paris, 1996, 61 pages + annexes.
- VOS (DE) R.H. *et al.* Polycyclic aromatic hydrocarbons in Dutch total diet samples (1984-1986). *Food and Chemical Toxicology*, 1990, 28, 263-268.

LA GESTION DES RISQUES

Recherche et formation

Présidence : Philippe HARTEMANN

L'EXPÉRIENCE DU QUÉBEC EN ÉVALUATION DES RISQUES TOXIQUES. CONTEXTE ET FORMATION UNIVERSITAIRE

Michel GÉRIN

Au Québec, un Etat de sept millions d'habitants, l'implantation de la démarche d'évaluation des risques en santé environnementale tend à refléter les grandes tendances canadiennes et américaines en ce domaine, tempérées cependant par l'existence d'un important réseau d'intervenants du secteur de la santé publique. La formation universitaire a évolué pour s'adapter à la demande croissante d'expertise en analyse de risque. Le présent texte, de nature essentiellement descriptive, vise à tracer un portrait d'ensemble, nécessairement concis, des principales activités reliées à la pratique et à la formation en évaluation des risques au Québec.

Contexte législatif, réglementaire et organisationnel

En ce qui concerne l'établissement de normes sanitaires, un des principaux domaines d'application de la démarche d'analyse de risque, la situation est très différente selon les milieux d'exposition ou de contamination, reflétant en partie la division et parfois le chevauchement des juridictions entre le gouvernement québécois et le gouvernement fédéral canadien.

Milieu de travail

En santé du travail, clairement du domaine québécois pour la très grande majorité des travailleurs, les programmes médicaux et de prévention s'appuient principalement sur des évaluations environnementales menées par des équipes d'hygiénistes industriels, selon la tradition nord-américaine. Les normes d'exposition utilisées, bien qu'adoptées suite à une concertation paritaire (GUILLEMETTE et LEMIEUX, 1994), sont encore largement inspirées des valeurs limites recommandées par l'American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). Cette approche est suivie par de nombreux pays, ainsi que par la plupart des autres juridictions canadiennes. Il faut noter

que l'ACGIH n'inclut pas de démarche systématique d'évaluation du risque dans l'élaboration de ses recommandations qui visent à protéger « presque tous les travailleurs » et qu'elle a été critiquée notamment pour son manque de rigueur et de transparence dans cette activité (ROACH et RAPPAPORT, 1990). Notons également, cependant, que l'activité considérable de mesurage de l'air ambiant en milieu de travail au Québec l'est surtout du fait d'équipes locales de santé du travail appartenant au réseau québécois de santé publique. Elle s'effectue dans le cadre d'une approche de prévention primaire et de dépistage médical, peu orientée vers la stricte application réglementaire des valeurs limites d'exposition. Un cas particulier, spécifique à la législation québécoise, concerne le retrait préventif de la travailleuse enceinte exposée à des dangers qui menacent sa santé ou celle de l'enfant à naître. L'approche de l'analyse de risque pourrait être utilisée pour proposer, pour certaines substances, des valeurs limites d'exposition. Un premier travail de cette nature, dans le cadre d'un projet pilote, a résulté en une recommandation de norme pour protéger des effets embryo-fœtotoxiques de l'exposition au toluène (BRODEUR *et coll.*, 1996).

Eau potable, air ambiant et aliments

En ce qui concerne l'eau potable et l'air ambiant extérieur, la tendance au Canada est à une révision graduelle des normes, intégrant de façon explicite la démarche quantitative de l'analyse de risque à la santé humaine. Dans le cas de l'eau potable, par exemple, cet exercice est effectué par des comités fédéraux-provinciaux qui élaborent des documents critères. Une phase de révision, de consultation et d'analyse coût-bénéfice résulte en la publication d'une ligne directrice avant son adoption éventuelle sous forme de règlement par les diverses juridictions (*Santé Canada*, 1995). En ce qui concerne les normes de qualité de l'atmosphère des contaminants omniprésents tels que les particules, le monoxyde de carbone, l'ozone, l'anhydride sulfureux, le plomb et les oxydes d'azote, la tendance est à suivre les recommandations d'organismes internationaux comme l'OMS. Cependant la réglementation de certaines d'autres contaminants industriels est encore basée sur un ajustement des normes recommandées en milieu de travail en leur appliquant un facteur de correction (généralement une division par 30). Le cas de l'air intérieur dans les habitations est plus complexe dans la mesure où aucune réglementation ne régit le niveau des contaminants que l'on y retrouve. Un comité consultatif fédéral-provincial a cependant émis des directives d'exposition (normes facultatives) pour une dizaine de contaminants communs, principalement gazeux, les autres (par exemple les agents biologiques, le plomb) faisant plutôt l'objet de recommandations quant aux mesures de prévention à adopter pour limiter l'exposition (*Santé et Bien-être social Canada*, 1987). En ce qui concerne les résidus et additifs dans les aliments, ils font l'objet d'une réglementation basée sur des normes élaborées au niveau fédéral selon une approche d'analyse quantitative du risque adoptée il y a déjà de nombreuses années.

Sols

Dans le domaine de la contamination des sols les institutions financières au Québec exigent qu'une caractérisation des sols soit effectuée avant l'approbation d'un prêt. Il n'existe pas au Québec de normes ayant force légale. Cependant, dans le cadre de sa politique de réhabilitation des sols contaminés, le ministère de l'Environnement et de la Faune du Québec fait référence à des critères de type essentiellement écologique (critères A, B, C) inspirés de règlements adoptés aux Pays-Bas en 1983. L'application de ces critères de valeur scientifique douteuse s'avérant souvent très coûteuse en frais de décontamination, il y a eu une nette évolution vers la caractérisation du risque à la santé humaine associé à chaque projet. Cette approche, plus complexe en amont, permet de tenir compte des caractéristiques des sites et des populations appelées à les fréquenter (usage résidentiel, commercial, industriel ou agricole). Elle résulte généralement en des coûts de réhabilitation beaucoup moins importants, un traitement superficiel des terrains s'avérant souvent suffisant pour la protection de la santé humaine. Une politique intégrée est en voie d'élaboration afin de clarifier les circonstances d'utilisation des diverses approches.

Etudes d'impact des projets majeurs et bureau d'audiences publiques

Pour les projets majeurs, le ministère de l'Environnement et de la Faune du Québec requiert de la part des entreprises des évaluations de risque dans le cadre du Règlement sur l'évaluation et l'examen des impacts sur l'environnement (par exemple barrages hydroélectriques, épandages massifs de pesticides, incinérateurs, certaines implantations industrielles). A cet effet le ministère a élaboré des lignes directrices, préliminaires, pour la réalisation des analyses des risques toxicologiques (MEF, 1996), accompagnées d'un guide technique, lesquelles peuvent également servir dans le cas des projets de réhabilitation des terrains contaminés. Une fois l'étude d'impact rendue publique, des personnes ou groupes peuvent demander la tenue d'une audience publique. Le Bureau d'audiences publiques sur l'environnement (BAPE) est un organisme administratif aux pouvoirs quasi-judiciaires, indépendant du ministère auquel il fait rapport, mais sans pouvoir de décision. Son rôle est d'informer la population, de la consulter, d'enquêter et de faire rapport. Il vise à faciliter la participation des citoyens au processus de décision et recherche les solutions à moindre impact environnemental (BAPE, 1995). Il lui est parfois confié des missions de médiation, d'enquête ou d'audience.

Réseau québécois de la santé publique

Le Québec se caractérise également par l'existence d'un important réseau public en santé environnementale et santé du travail intégré dans seize Directions régionales de santé publique. Les équipes locales de santé au travail, de loin les plus importantes

en terme d'effectifs, comprennent des médecins, des infirmières, des hygiénistes et techniciens en hygiène du travail. Leur principal mandat est l'élaboration de programmes de santé couvrant les entreprises de secteurs prioritaires ; elles font peu appel à l'outil de l'analyse du risque. Quant aux équipes de santé environnementale, regroupant généralement quelques agents d'intervention ou de recherche et un médecin spécialiste en santé publique, elles participent à un mandat général de prévention, de protection et de promotion de la santé. Elles entreprennent des actions d'information de la population sur les facteurs environnementaux affectant la santé ; elles planifient des mesures d'urgence et gèrent des urgences ; elles participent à des études d'impact environnemental, ou à leur appréciation, que ce soit lors de la réalisation de nouveaux projets ou dans le cas des sols contaminés. En parallèle à l'outil épidémiologique classique, l'approche d'analyse de risque à la santé humaine prend donc une importance grandissante au sein de ces équipes.

Substances d'intérêt prioritaire

Au niveau fédéral canadien, un important effort est en cours visant à l'évaluation et à la gestion du risque d'un certain nombre de substances susceptibles d'être nocives pour l'environnement et la santé humaine. Ainsi la Loi canadienne sur la protection de l'environnement requiert une évaluation poussée des risques résultant de l'exposition de la population générale aux substances jugées prioritaires. Une première liste d'une quarantaine de substances a fait l'objet d'évaluations entre 1989 et 1994 et le travail sur une deuxième liste d'une trentaine de substances est en cours. Dans un premier temps l'exposition moyenne de la population (ou de sous-groupes particulièrement à risque) par l'ensemble des voies et pour l'ensemble des milieux est évaluée pour cinq groupes d'âge. Pour les substances avec seuil ces niveaux sont comparés aux doses journalières admissibles établies selon les conventions habituelles de l'analyse de risque. Pour les substances sans seuil, l'on calcule un indice d'exposition-potentiel en divisant la dose journalière totale par la dose journalière correspondant à un risque de 5 %. Cet indice permet de classer par ordre de priorité les substances en terme de gestion du risque (*Santé Canada*, 1994). Des documents critiques sont publiés (en français et en anglais) pour chacune des substances évaluées. Les substances déterminées comme « toxiques » selon la loi sont sujettes à un processus visant à établir une politique de gestion, laquelle comprend diverses options, y inclus l'élimination virtuelle dans le cas des substances anthropiques persistantes et bioaccumulables (*Environnement Canada*, 1995).

Formation universitaire

Afin de répondre aux besoins grandissants des secteurs public (ministères, réseau de santé publique) comme privé (grandes entreprises, bureaux de consultants) les uni-

versités québécoises développent depuis quelques années diverses formations reliées à l'évaluation et à la gestion du risque. L'Université de Montréal, en particulier, propose plusieurs programmes spécialisés. Les divers cours et diplômes se sont greffés sur les programmes existants de recherche et d'enseignement en toxicologie industrielle et environnementale, bien établis depuis de nombreuses années.

Enseignement

Diverses formations s'adressent particulièrement à des candidats ayant déjà acquis une expérience spécialisée et désirant un approfondissement ou une réorientation. Ainsi dans le cadre du Diplôme d'études supérieures spécialisées (D.E.S.S.) en toxicologie et analyse du risque il est possible de choisir l'option « analyse du risque », comportant dix cours de 45 heures principalement axés sur les principes et outils dans ce domaine. Ce D.E.S.S. peut être transformé en maîtrise (M.Sc.) en hygiène du travail et de l'environnement, option analyse du risque toxique, après réalisation d'un travail dirigé. Quant au D.E.S.S. en environnement et prévention, lui aussi transformable en M.Sc., il touche notamment la modélisation du devenir environnemental et les impacts environnementaux des contaminants. Signalons également que l'École d'été en santé publique de l'Université de Montréal offre des sessions spécialisées complémentaires : « Principes de l'analyse du risque toxicologique » et « Modèles en analyse du risque toxicologique ».

Recherche

Dans le cadre de la M.Sc. de recherche en hygiène du travail et de l'environnement et du Ph.D. en santé publique, option toxicologie de l'environnement, la majorité des travaux de recherche sont axés sur les modélisations toxicocinétique et toxicodynamique et sur la modélisation de l'exposition. L'accent est mis sur les approches quantitatives mécanistiques plutôt qu'empiriques. Des travaux portant sur la communication du risque sont également possibles. Les divers chercheurs sont regroupés au sein du TOXHUM, groupe de recherche en toxicologie humaine, qui est associé à un groupe de recherche en toxicologie de l'environnement de l'Université du Québec à Montréal, le TOXEN, les deux groupes formant le Centre interuniversitaire de recherche en toxicologie (CIRTOX). Ce dernier constitue un nœud très actif du Réseau canadien des centres de toxicologie (RCCT). Finalement le Département de médecine du travail et d'hygiène du milieu de l'Université de Montréal est engagé, en collaboration avec divers partenaires industriels et gouvernementaux, dans la création d'une chaire en analyse des risques toxicologiques pour la santé humaine ayant pour objectif de développer la recherche fondamentale et appliquée et de servir de forum de discussion dans le domaine.

Autres programmes

Signalons pour terminer l'existence de programmes complémentaires dans diverses autres universités québécoises, notamment en épidémiologie, médecine et hygiène du travail à l'Université McGill, en toxicologie de l'environnement à l'Université du Québec à Montréal, en analyse du risque technologique à l'Université de Sherbrooke et à l'École Polytechnique (affiliée à l'Université de Montréal) et en épidémiologie environnementale à l'Université Laval à Québec.

Conclusion

L'implantation de la démarche structurée de l'évaluation des risques apparaît comme bien engagée au Québec, malgré l'importance de la tâche qui reste à accomplir. Elle semble bénéficier d'un contexte réglementaire et législatif au niveau canadien comme québécois favorisant la participation à cette démarche des diverses parties prenantes, y inclus les scientifiques universitaires, les professionnels de la santé publique et les citoyens dans leur ensemble. Les programmes de formation et de recherche universitaire mis en place ces dernières années devraient permettre la poursuite de cette évolution.

BIBLIOGRAPHIE

BAPE, L'évaluation environnementale : une vision sociale, collection « Nouvelles pistes » N° 2, Bureau d'audiences publiques sur l'environnement, Québec, 1995.

BOUCHARD A., GUILLEMETTE M. et LEMIEUX C., La première révision de l'annexe A du Règlement sur la qualité du milieu de travail. Le paritarisme en action. *Travail et santé*, 1994, 10 (N2) : 41-44.

BRODEUR J., VYSKOCIL A. et VIAU C., Développement d'une approche basée sur l'analyse du risque toxicologique pour déterminer un niveau acceptable d'exposition aux solvants pour la travailleuse enceinte. Rapport R-142. Études et recherches. Institut de recherche en santé et en sécurité du travail du Québec, Montréal, 1996.

Environnement Canada, Politique de gestion des substances toxiques. Ministère des Approvisionnements et Services. N° de cat. En40-499. Ottawa, 1-1995.

MEF, Lignes directrices pour la réalisation des analyses des risques toxicologiques, version préliminaire, Ministère de l'Environnement et de la Faune du Québec, Québec, 1996.

ROACH S.A. et RAPPAPORT S.M., But they are not thresholds: a critical analysis of the Documentation of threshold limit values. *American Journal of Industrial Medicine*, 1990, 17 : 727-753.

Santé Canada, L'évaluation du risque à la santé humaine des substances d'intérêt prioritaire. Ministère des Approvisionnements et Services. N° de cat. En40-215/41F, Ottawa, 1994.

Santé Canada, Canadian drinking water guidelines. Development process. Federal-provincial subcommittee on drinking water. Ottawa, 1995.

Débat

Philippe HARTEMANN

Est-ce que la notion de santé est prise en compte officiellement, légalement, dans les études d'impact au Québec ?

Michel GÉRIN

Pour les études d'impact, les directives sont données par le ministère de l'Environnement. C'est donc au ministère de l'Environnement de donner explicitement une directive pour que l'analyse de risques soit réalisée. Si pour une raison quelconque, cela n'a pas été fait, et que lors de l'audience publique, ce fait apparaît, le promoteur du projet sera obligé de refaire son travail. Donc en pratique, s'il y a un problème vraiment important de risques pour la santé humaine, le promoteur d'un projet va être obligé de faire une évaluation des risques.

Jacques HUMMER

Est-ce que les publications relatives aux produits dangereux (vous avez mentionné 40 publications) passent par le BAPE (bureau des audiences publiques en environnement) ? Aux Etats-Unis, le dernier rapport concernant les dioxines a suscité beaucoup de polémiques ; il a été soumis à une enquête publique avec tout un va-et-vient de remarques.

Michel GÉRIN

Dans le cadre de la loi canadienne sur la protection de l'environnement et la liste des substances d'intérêt prioritaire, il n'y a pas beaucoup d'aller-retour. Il s'agit vraiment de documents qui sont produits par des fonctionnaires du ministère de la santé à Ottawa avec une validation scientifique qui est faite par divers experts. Cela s'arrête à l'analyse du risque pour la santé ou l'environnement ; tout l'aspect gestion du risque n'est pas inclus. Dans le cas des PCB et des dioxines, un document a été produit. Il donne l'ensemble des éléments toxicologiques, les doses journalières admissibles, etc. selon des calculs standardisés, selon les voies d'exposition et les divers milieux, il porte un jugement à la fin sur : « Est-ce que ça dépasse les doses d'exposition pour l'ensemble de la population selon divers groupes d'âges ou pour des groupes spécialisés ? ». Dans le cas des dioxines et des furanes, est étudié le potentiel cancérigène. Mais il n'y a

aucune enquête publique comme aux Etats-Unis. Il y a une enquête publique en cas de projet d'implantation d'une usine d'incinération des déchets. Par exemple, récemment il y a eu un gros projet d'incinération des déchets sur la ville de Montréal qui a été refusé par le Bureau d'Audience Publique sur l'Environnement. Ce mode de traitement des déchets a été refusé pour diverses raisons. Entre autres, les commissaires voulaient favoriser une approche de réduction des déchets plutôt qu'une approche de bout de tuyau qui consistait à les incinérer. Mais pour les dioxines, les furanes et les PCB (Polychlorobiphényles) vous pourriez avoir également des projets d'implantation de pâte à papier qui pourraient faire l'objet d'une évaluation.

André COLELLA

Comment se passent les relations entre les gens qui s'occupent de santé environnementale et ceux qui s'occupent de santé au travail ? C'est, semble-t-il, une structuration tout à fait différente de la structuration française.

Michel GÉRIN

Oui, mais les mandats sont très différents en santé au travail et en santé environnementale. L'aspect santé au travail est un petit peu plus médicalisé, avec des visites d'entreprise, des actions d'hygiène industrielle, la mise en place de programmes de santé. Au niveau des équipes de santé environnementale, ils travaillent beaucoup plus au niveau de l'information ou des urgences. Ils sont beaucoup plus réactifs à des problèmes éventuels, réels ou perçus par la population. L'articulation ne se fait pas nécessairement toujours entre ces deux types d'équipes. Je ne peux pas vous en dire tellement plus n'étant pas vraiment moi-même actif dans ce milieu-là.

Du bon usage des normes de qualité

LE POINT DE VUE D'UNE ENTREPRISE

Michèle RIZET (1)

Une norme appliquée à la potabilité des eaux est destinée à protéger la santé et le confort du consommateur. Sa justification ne peut donc être que sanitaire ou organoleptique. Pour les paramètres organoleptiques, couleur, limpidité, saveur, leurs limites s'imposent d'elles-mêmes. Le consommateur est sensible à leur dépassement et saura imposer à son fournisseur le respect des règles. La démarche qualité totale entreprise par nombre d'industriels milite en ce sens puisque son objectif essentiel est la satisfaction du client. Pour les paramètres sanitaires, la démarche est plus complexe. La normalisation procède rarement à partir d'évidences accessibles à tous.

L'idée d'un problème potentiel naît au sein de la communauté scientifique et se développe dans des centres de recherche entièrement dédiés aux problèmes de l'eau. Ceux-ci procèdent par des études toxicologiques sur animaux, des tests de mutagenèse, des analyses aux limites de sensibilité... Leurs résultats font l'objet de publications obligatoires pour la survie du centre de recherche. Il sont empreints de la prudence de règle dans les milieux scientifiques.

Toutefois les scientifiques eux-mêmes sont souvent conscients d'être poussés à publier trop vite, trop tôt, avant même d'avoir collecté le nombre d'informations et de résultats qui leur paraîtraient souhaitables. Les organismes en charge de l'élaboration de normes ou de recommandations sont à l'affût de ces publications, partout à travers le monde. Il est parfois tentant de construire une affirmation à partir de quelques présomptions. On ne peut blâmer ces organismes, garants de la santé publique, de prendre des mesures à partir de présomptions de risques.

La bonne réaction est-elle alors la norme, qui a tendance à mettre une sourdine sur la recherche amont, et dont l'application peut être très coûteuse ? De plus, cette norme, qui a force de loi, entraîne tous les acteurs de l'eau dans un voyage sans retour dans la crainte de perdre la confiance de l'opinion. On peut illustrer cette démarche, ses excès, ses difficultés, au moyen de quelques exemples empruntés à la normalisation déjà ancienne et à celle qui est en train de voir le jour actuellement.

(1) Société des Eaux du Nord, Lyonnaise des Eaux, 217, boulevard de la Liberté, 59000 Lille.

Les Nitrates. Ils déchaînent les passions et les controverses depuis des décennies. Une norme à 50 mg/l à été imposée à toute l'Europe par la Directive 80/778 du 15 juillet 1988. Le respect de cette norme a condamné des ressources en eau considérées comme inutilisables. Elle a entraîné le développement, puis la mise en place, de nouveaux procédés de traitement : dénitratation, dénitrification. Tout cet ensemble représente des dépenses colossales. Parallèlement, une réflexion vers les sources de ces nitrates a permis une prise de conscience de la fragilité de l'environnement et de la nécessité d'imposer des règles de rejet ou de pratiques culturales.

La preuve de la nocivité des nitrates au niveau de 50 mg/l dans les eaux de consommation n'est toujours pas établie après tant d'années de lutte contre un ennemi peut-être imaginaire. Les médecins J. et J.L. L'HIRONDEL, dans un ouvrage récemment publié « Les Nitrates et l'Homme, le Mythe de leur Toxicité », 1996, expliquent que contrairement aux idées reçues, les nitrates apportés par l'eau de consommation sont sans aucun danger pour l'homme.

Le Plomb. Dans ce cas, la nocivité du produit n'est pas à démontrer, elle est connue depuis des siècles. Par contre, l'urgence des problèmes et la dose à imposer dans les eaux de consommation sont beaucoup moins évidentes. Il ne faut pas se tromper de cible entre le plomb atmosphérique des nœuds de circulation automobile, les peintures anciennes, les sols contaminés industriellement et les conduites longtemps employées pour la distribution de l'eau.

La norme actuelle de 50 µg/l nécessite une vigilance du distributeur quant à la qualité de l'eau transitée. Une étude récente sur une région aux eaux particulièrement peu minéralisées, l'Ecosse, laisse entendre que le respect même de la valeur proposée par l'OMS (10 µg/l) peut être obtenue par des traitements chimiques de l'eau (WATT G.C.M. *et al*, octobre 1996). Un tel résultat pourrait éviter l'éradication de toutes les conduites de plomb d'Europe, opération qui rien qu'au niveau de la France est chiffrée à plus de 100 milliards de francs. De plus, une étude bibliographique très documentée du P^r Hartemann à Nancy démontre le peu de fondement sanitaire de cette valeur, y compris vis-à-vis des populations les plus sensibles (Hartemann 1995).

Le Nickel. Ce troisième paramètre sera retenu comme un exemple différent. Il est dans la Directive 80/778 limité à 50 µg/l. Le projet de nouvelle Directive, suivant la démarche OMS, propose 20 µg/l. Actuellement, les débats sont intenses entre toxicologues sur le bien-fondé de cette valeur.

Sur le plan des ressources en eau, on observe çà et là des phénomènes de pollution dus à la nature même du Nickel qui, contrairement à la plupart des cations métalliques, est à des pH proches de la neutralité peu absorbé par les complexes argilo-humiques. Le traitement éventuel du Nickel sur les eaux brutes ne peut se faire qu'à l'aide de traitements dont les coûts directs ou indirects (élimination des sous-pro-

duits) sont élevés, citons par exemple la décarbonatation et la nanofiltration sur membrane.

Il est primordial que les normes reposent sur des bases scientifiques solides et si, dans un souci de protection des populations et d'efficacité, elles sont éditées dès présomption de risque, elles doivent être présentées comme telle et faire l'objet de révisions, sans préjuger du sens de la révision, dès que de nouvelles données scientifiques sérieuses viennent compléter les données antérieures. L'O.M.S. dans le domaine des eaux a effectivement travaillé dans ce sens en n'hésitant pas dans son édition de 1993 à revoir à la hausse certaines recommandations qui s'étaient avérées d'une sévérité injustifiée à la lumière de nouvelles études toxicologiques.

Des études épidémiologiques sérieuses sont indispensables à la réglementation d'un domaine donné de l'industrie. Ces études sont d'un coût élevé de même que la formation des scientifiques capables de les mener à bien. On peut se demander si un tel investissement ne serait pas plus justifié que celui représenté par des traitements à l'impact sanitaire parfois « incertain ».

BIBLIOGRAPHIE

HARTEMANN P., Contribution à la réflexion sur la fixation d'une C.M.A. pour le plomb dans l'eau de distribution publique. Rapport 15/09/94.

L'HIRONDEL J. et L'HIRONDEL J.L., Les Nitrates et l'Homme. Le mythe de leur toxicité. Août 1996. Les éditions de l'Institut de l'Environnement (142 pages).

GRAHAM C., WATT M., BRITTON A., HARPER GILMOUR W., MOORE M.R., MURRAY G.D., ROBERTSON S.J., WOMERSLEY J., Is Lead in Tapwater Still a Public Health Problem ? An observational study in Glasgow. *B.M.J.*, 1996, 313 : 979-981.

RISQUE SATURNIN

J.L. GODET

Le principe de séparation de l'expertise, qui conduit à la fixation des normes environnementales, de la décision nécessaire pour entreprendre les actions correctives constitue une garantie indiscutable en matière de santé publique. Toutefois, l'exemple de la nouvelle teneur limite en plomb dans les eaux de boisson (10 µg/l au lieu de 50 µg/l) illustre parfaitement les difficultés qui peuvent naître de l'application de ce principe dès lors que ne sont pas réunies les possibilités d'une évaluation rapide et *a posteriori* de la pertinence de la norme proposée, ou que ne sont pas dégagés nettement les bénéfices attendus en terme de mortalité/morbidité qui permettraient de fixer des priorités par risque comparé. Le décalage entre les niveaux où sont fixées les normes et ceux où elles sont réellement appliquées complique la situation notamment lorsque le décideur final (maire de la commune, propriétaire d'immeuble) est totalement dépossédé de toute information au plan toxicologique ou épidémiologique.

1. Les études toxicologiques et épidémiologiques sont, de plus en plus, financées et publiées par des organismes internationaux (Programme International sur la Sécurité des Substances Chimiques IPCS, Centre International de Recherches sur le Cancer CIRC). Les apports scientifiques de ces travaux sont discutables.

2. La fixation des normes dans l'eau et les aliments repose sur les travaux de la FAO et de l'OMS qui utilisent les résultats des études internationales publiées, les modèles théoriques de répartition (eau/aliment solide) et le point de vue des experts « sélectionnés ». Dans le cas du plomb, il en est ressorti une dose hebdomadaire tolérable (DHT = 25 µg/kg de poids corporel) sensée protéger la totalité des populations. Les modèles de consommation traditionnellement utilisés par l'OMS ont conduit aux recommandations suivantes 10 µg/l pour l'eau du robinet (1993) 20 µg/l pour le lait et autres boissons...

Pour rendre la potion un peu moins amère, un commentaire de l'OMS explique que la valeur de 10 µg/l constitue un objectif à terme et qu'il convient de mettre au point des méthodes d'échantillonnage appropriées... en introduisant une notion de délai, on commence à s'éloigner de l'expertise scientifique et à se rapprocher des préoccupations des décideurs !

3. La Commission de l'Union européenne se saisit (1995) de cette dernière recommandation et ne peut faire autrement, dans un contexte de crise liée à « la vache folle », que de tenter d'imposer, dans un projet de directive relative à la qualité des eaux de consommation humaine, une valeur réglementaire de 10 µg/l et un délai de mise en conformité de 15 ans. Aucun pays n'osera vraiment contredire la valeur mythique de 10 µg/l sinon il faudrait contester soit les études initiales ayant conduit à l'élaboration de la DHT soit des modèles théoriques de consommation établis pour garantir notamment la protection de la santé des nourrissons et des jeunes enfants. Le Parlement Européen s'en mêlera en novembre 1996 et souhaitera réduire encore le délai de mise en conformité à 10 ans.

4. En anticipant quelque peu, il est probable que la nouvelle directive sera publiée en l'état, complétée de quelques commentaires atténuatifs, avec son cortège de nouveaux paramètres et de « valeurs paramétriques ». Les Etats européens devront l'intégrer dans leur collection de règlements nationaux, en l'assortissant de programmes d'actions : traitement de l'eau pour réduire la dissolution du plomb (coût : 20 milliards de francs) et incitation à la rénovation des canalisations intérieures (coût : 80 milliards de francs).

Sans contester la nécessité de réduire progressivement l'exposition au plomb des populations et de prendre en considération les risques liés à de faibles expositions, il est légitime de s'interroger, compte tenu des coûts estimés de cette nouvelle « norme », sur les bénéfices attendus au plan de la santé publique. Quels sont les indicateurs de santé associés à cette norme qu'il conviendrait de surveiller pour évaluer l'efficacité des mesures prises : abaissement de la plombémie chez les jeunes enfants ? Augmentation du quotient intellectuel dans les groupes de population exposés à des faibles doses ? La validation et la justification *a posteriori* de la nouvelle valeur-limite en plomb dans les eaux de boisson mériteraient un suivi pertinent de tels indicateurs et une évaluation des apports des différentes sources d'exposition.

5. Pour être effectives, les actions de correction devront être décidées au niveau communal, après délibération du Conseil Municipal, ou relèveront de la décision des propriétaires d'immeubles. La difficulté à traduire de façon simple et compréhensive les bénéfices attendus sur le plan de la santé entraînera des contestations et du contentieux, voire de l'inquiétude chez le consommateur.

En définitive, il est probable que la rénovation des installations intérieures des distributions d'eau situées dans les immeubles anciens se traduira par une amélioration réelle de la qualité de l'eau livrée aux robinets des consommateurs : l'état de vétusté des installations intérieures, indépendamment des problèmes de plomb, justifie une mise en conformité. L'objectif de fourniture d'eau de qualité suffisante aux robinets, y compris pour les besoins des populations les plus sensibles (jeunes enfants), oblige à cet effort d'autant qu'il sera étalé sur une période suffisamment longue pour amortir l'investissement.

Pour y parvenir, il est dommage d'être obligé de faire appel à des « normes d'exposition » insuffisamment argumentées sur le plan des bénéfices attendus. L'effet normalisateur d'une telle approche pourrait porter préjudice, du fait de leurs conséquences économiques, à des actions reconnues comme prioritaires en terme de protection de la santé, y compris dans le domaine du plomb.

LA PROPOSITION 65 DE L'ÉTAT DE CALIFORNIE

Frédéric BOIS

Introduction

Le « California Safe Drinking Water and Toxic Enforcement Act » a été voté en novembre 1986 par référendum, et a pris effet le 1^{er} janvier 1987. Cet acte a valeur de loi en Californie et l'administration de l'Etat est chargée de le mettre en œuvre. Cette responsabilité fut d'abord confiée à la « Health and Welfare Agency », puis transférée au « California Environmental Protection Agency (Cal/EPA) Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHA) » le 17 juillet 1991, peu après la création de la Cal/EPA. La loi comporte quatre dispositions principales :

1. Développement, publication à partir du 1^{er} mars 1987, et mise à jour au moins annuelle d'une liste de produits chimiques reconnus par l'Etat de Californie comme agents cancérogènes ou toxiques pour la reproduction (pour l'animal ou humain) ;
2. Obligation d'avertir clairement (étiquetage, affichage, publication par voie de presse) toute personne potentiellement exposée, dans des relations commerciales ou industrielles, aux produits listés (12 mois après la mise sur la liste du produit considéré) ;
3. Interdiction de décharge des produits dans les eaux destinées à la consommation (20 mois après la mise sur la liste du produit considéré) ;
4. Consultation obligatoire d'experts scientifiques qualifiés par le Gouverneur pour le développement de la liste.

Plusieurs exemptions sont prévues par la loi :

- L'obligation d'avertissement ou l'interdiction de décharge ne s'appliquent pas si les expositions résultantes posent un risque de cancer moindre que le niveau de risque « non-significatif » (correspondant à un cas de cancer en excès pour 100 000 individus exposés durant 70 ans) et, dans le cas des toxiques pour la reproduction, si l'exposition est inférieure à un millième du niveau d'effets non-observables (NOEL).
- La loi ne s'applique pas aux entreprises employant moins de 10 personnes, aux agences gouvernementales, ou aux distributeurs d'eau de boisson.

Le non-respect de la loi peut être poursuivi devant les tribunaux par l'attorney (procureur) général, les « district attorneys », certains « city attorneys », ou les simples citoyens. Le plaignant est requis de prouver qu'une exposition ou une décharge ont eu lieu en contravention des dispositions de la loi ; c'est alors à l'accusé de prouver,

s'il le peut, qu'une telle action n'a pas conduit à des expositions excédant les limites autorisées.

Etablissement de la liste

Trois mécanismes peuvent conduire au listage d'un produit :

- Le produit peut être déclaré cancérigène ou toxique pour la reproduction « sur la base de données scientifiques obtenues selon des principes généralement acceptés » par le « Science Advisory Board » de l'OEHHA, groupe d'experts nommés par le Gouverneur. N'importe qui peut proposer un produit à la considération du groupe. L'OEHHA assigne des priorités aux produits proposés, sur la base des données de toxicologie disponibles et des expositions.
- Le produit a été reconnu toxique ou cancérigène (évidence « suffisante » pour l'animal ou l'humain) par un organisme d'avis « autorisé » : l'Agence Internationale pour la Recherche sur le Cancer (IARC/CIRC), le « National Institute for Occupational Safety and Health » (NIOSH), le « National Toxicology Program » (NTP), l'« US Environmental Protection Agency » (US EPA), et la « Food and Drug Administration » (FDA).
- L'identification ou l'étiquetage du produit comme cancérigène ou toxique pour la reproduction sont requis par le gouvernement fédéral.

Dans ces trois cas, le public peut faire part de ses commentaires par écrit ou participer à des réunions organisées par l'OEHHA. Actuellement 420 cancérigènes, 152 toxiques développementaux, 11 toxiques pour la reproduction chez la femme, et 21 toxiques pour la reproduction chez l'homme, sont listés (un même produit peut apparaître sous plusieurs enseignes ; cf. Annexes 1 et 2).

Qu'apporte la proposition 65 ?

Destinée à pallier les délais habituels entre identification scientifique des toxiques et protection de la population, cette loi constitue une réforme profonde de la réglementation environnementale aux Etats-Unis (KILGORE, 1990 ; PEASE, 1991 ; PEASE *et al.*, 1990). Elle vise à remplacer la structure traditionnelle de « commande et contrôle » (mise en place de réglementations spécifiques à l'intention des pollueurs potentiels et d'un système pénal pour les infractions correspondantes) par un système plus flexible de « droit à l'information ». Ce droit à l'information (à travers un étiquetage clair, en particulier) est justifié par le besoin de corriger le comportement du marché : la transparence corrige l'asymétrie d'information entre producteur et preneur de risque et permet le marchandage en vue d'atteindre des niveaux de risque

acceptables pour les deux. Les preneurs de risque potentiels peuvent en connaissance de cause refuser l'exposition. Les prémisses sont cependant que les individus peuvent comprendre l'information donnée, que, dans les transactions commerciales, la demande est suffisamment élastique, et que des produits de substitution comparables en prix et qualité existent. Ces conditions ne sont pas remplies sur tous les marchés et en particulier sur le marché du travail, ou dans la communauté urbaine. Dans ces deux cas, éviter l'exposition peut correspondre à la perte d'un emploi ou à un déménagement, options habituellement coûteuses.

De point de vue administratif la loi transfère du gouvernement vers les parties réglementées le besoin d'apporter la preuve lors d'actions judiciaires. En effet, auparavant, l'utilisation d'un produit cancérigène ou toxique pour la reproduction était une activité innocente jusqu'à ce que le gouvernement la prouve coupable, cas par cas. Sous la nouvelle loi, les produits identifiés comme cancérigènes ou toxiques pour la reproduction et placés sur la liste, deviennent rapidement et automatiquement assujettis à l'étiquetage et à l'interdiction de décharge dans les eaux. Une disposition de la loi renforce le pouvoir des citoyens et du gouvernement à la faire respecter : tout citoyen ou l'Etat peut poursuivre un contrevenant devant les tribunaux et un quart de l'amende imposée lui revient.

Proposition 65 et évaluation des risques

Une activité intense d'évaluation des risques s'est développée autour de la loi, puisqu'il est possible de se soustraire à l'étiquetage et à l'interdiction de décharge si les quantités émises par le pollueur n'entraînent qu'un risque minime. A ce propos il faut noter que pour les cancérigènes un niveau de risque doit être calculé (procédure assez lourde), tandis que pour les toxiques pour la reproduction c'est un niveau de dose, plus simple à obtenir, qui définit la limite. Afin d'harmoniser les procédures, l'Etat met à jour continuellement et publie une liste de « potency factors » pour les cancérigènes, et une liste de NOELs pour les toxiques reproductifs. Les « potency factors » sont les coefficients du terme du premier degré dans le modèle multistage de cancérogénèse. Il suffit alors pour les parties intéressées de déterminer la dose d'exposition et de la multiplier par le facteur correspondant pour obtenir le risque, ce qui simplifie son évaluation. Au total plusieurs produits ou mélanges commerciaux ont été retirés du marché ou reformulés, et l'exposition globale de la population aux produits chimiques désignés a diminué, sans dommage économique appréciable pour la Californie et a favorisé une plus grande transparence (PEASE, 1992a ; PEASE, 1992b).

BIBLIOGRAPHIE

California Code of Regulations, Chemicals Known to The State to Cause Cancer of Reproductive Toxicity. Title 22, Division 2, § 12000 et seq. (aussi à <http://www.calepa.cahwnet.gov/oeaha/docs/9-961stb.htm>).

California Code of Regulations, List of Potency Factors. Title 22, § 12705, 12709, 12711, 12805 (aussi à <http://www.calepa.cahwnet.gov/oeaha>).

California Health and Safety Code. Safe Drinking Water and Toxic Enforcement Act of 1986. ch. 6.6, § 25249.5 et seq. (aussi à <http://www.calepa.cahwnet.gov/oeaha/docs/p65/p65.htm>).

KILGORE W.W. California's proposition 65 : extrapolating animal toxicity to humans. *American Journal of Industrial Medicine*, 1990, 18 : 491-494.

PEASE W.S. Chemical hazards and the public's right to know - How effective is California's Proposition 65. *Environment*, 1991, 33 : 12-20.

PEASE W.S. Identifying chemical hazards for regulation : the scientific basis and regulatory scope of California (s Proposition 65 list of carcinogens and reproductive toxicants. *Risk : Issues in Health and Safety*, 1992a, 3 : 127-172.

PEASE W.S. The role of cancer risk in the regulation of industrial pollution. *Risk Analysis*, 1992b, 12 : 253-265.

PEASE W.S., ZEISE L. and KELTER A. Risk assessment for carcinogens under California's Proposition 65. *Risk Analysis*, 1990, 10 : 255-271.

ANNEXE 1 : Produits cancérigènes reconnus par l'Etat de Californie

Dénomination	N° CAS	Dénomination	N° CAS
A-alpha-C (2-Amino-9H-pyrido [2,3-b] indole)	26148685	Azathioprine	446866
Acetaldehyde	75070	Azobenzene	103333
Acetamide	60355	Benz[a]anthracene	6553
Acetochlor	34256821	Benzene	71432
2-Acetylaminofluorene	53963	Benzidine (and its salts)	92875
Acifluorfen	62476599	Benzidine-based dyes	-
Acrylamide	79061	Benzo[b]fluoranthene	205992
Acrylonitrile	107131	Benzo[j]fluoranthene	205823
ActinomycinD	50760	Benzo[k]fluoranthene	207089
Adriamycin (Doxorubicin hydrochloride)	23214928	Benzofuran	271896
AF-2 ; [2- (2-furyl)-3- (5-nitro-2-furyl)] acrylamide	3688537	Benzo[a]pyrene	50328
Aflatoxins	-	Benzotrithloride	98077
Alachlor 15972608	-	Benzyl chloride	100447
Alcoholic beverages, when associated with alcohol abuse	-	Benzyl violet 4B	1694093
Aldrin	309002	Beryllium and beryllium compounds	-
Allyl Chloride	107051	Betel quid with tobacco	-
2-Aminoanthraquinone	117793	2,2-Bis (bromomethyl)-1,3- propanediol	3296900
p-Aminoazobenzene	60093	Bis(2-chloroethyl)ether	111444
ortho-Aminoazotoluene	97563	N,N-Bis(2-chloroethyl)-2- naphthylamine (Chlornapazine)	494031
4-Aminobiphenyl (4-aminodiphenyl)	92671	Bischloroethyl nitrosourea (BCNU) (Carmustine)	154938
3-Amino-9-ethylcarbazole hydrochloride	6109973	Bis(chloromethyl)ether	542881
1-Amino-2methylanthraquinone	82280	Bitumens, extracts of steam-refined and air refined	-
2-Amino-5 (5-nitro-2-furyl)- 1,3,4-thiadiazole	712685	Bracken fern	-
Amitrole	61825	Bromodichloromethane	75274
Analgesic mixtures containing phenacetin	-	Bromoform	75252
Aniline	62533	1,3-Butadiene	106990
ortho-Anisidine	90040	1,4-Butanediol dimethanesulfonate (Busulfan)	55981
ortho-Anisidine hydrochloride	134292	Butylated hydroxyanisole	25013165
Antimony oxide (Antimony trioxide)	1309644	beta-Butyrolactone	3068880
Aramite	140578	Cacodylic acid	75605
Arsenic (inorganic arsenic compounds)	-	Cadmium and cadmium compounds	-
Asbestos	1332214	Caffeic acid	331395
Auramine	492808	Captafol	2425061
Azacitidine	320672	Captan	133062
Azaserine	115026	Carbazole	86748
		Carbon tetrachloride	56235

Dénomination	N° CAS	Dénomination	N° CAS
Carbon-black extracts	-	Conjugated estrogens	-
Ceramic fibers (airborne particles of respirable size)	-	Creosotes	-
Certain combined chemotherapy for lymphomas	-	para-Cresidine	120718
Chlorrambucil	305033	Cupferron	135206
Chloramphenicol	56757	Cycasin	14901087
Chlordane	57749	Cyclophosphamide (anhydrous)	50180
Chlordecone (Kepone)	143500	Cyclophosphamide (hydrated)	6055192
Chlordimeform	6164983	D&C Organe No. 17	3468631
Chlorendic acid	115286	D&C Red No. 8	2092560
Chlorinated paraffins (Average chain length, C12 ; approximately 60 percent chlorine by weight)	108171262	D&C Red No. 9	5160021
p-Chloroaniline	106478	D&C Red No. 19	81889
Chlorodibromomethane	124481	Dacarbazine	4342034
Chloroethane (Ethyl chloride)	75003	Daminozide	1596845
1-(2-Chloroethyl)-3-cyclohexyl-1-nitrosourea (CCNU) (Lomustine)	13010474	Dantron (Chrysazin ; 1,8-Dihydroxyanthraquinone)	117102
1-(2-Chloroethyl)-3-(4-methylcyclohexyl)-1-nitrosourea (Methyl-CCNU)	13909096	Daunomycin	20830813
Chloroform	67663	DDD (Dichlorodiphenyldichloroethane)	72548
Chloromethyl methyl ether (technical grade)	107302	DDE 5Dichlorodiphenyldichloroethylene) 72559	
3-Chloro-2-methylpropene	563473	DDT 5Dichlorodiphenyltrichloroethane)	50293
4-Chloro-ortho-phenylenediamine	95830	DDVP (Dichlorvos)	62737
p-Chloro-o-toluidine	95692	N,N'-Diacetylbenzidine	613354
Chlorothalonil	1897456	2,4-Diaminoanisole	615054
Chlorotrianisene	569573	2,4-Diaminoanisole sulfate	39156417
Chlorozotocin	54749905	4,4'-Diaminodiphenyl ether (4,4'-Oxydianiline)	101804
Chromium (hexavalent compounds)	-	2,6Diaminotoluene	95807
Chrysene	218019	Diaminotoluene (mixed)	-
C.I. Acid Red 114	6459945	Dibenz[a, h]acridine	226368
C.I. Basic Red 9 monohydrochloride	569619	Dibenz[a, j]acridine	224420
Ciclosporin (Cyclosporin A ; Cyclosporine)	59865133	Dibenz[a, h]anthracene 5	3703
Cinnamyl anthranilate	87296	7H-Dibenzo[c, g]carbazole	194592
Cisplatin	15663271	Dibenzo[a, e]pyrene	192654
Citrus Red No. 2	6358538	Dibenzo[a, h]pyrene	189640
Clofibrate	637070	Dibenzo[a, i]pyrene	189559
Cobalt metal powder	7440484	Dibenzo[a, l]pyrene	191300
Cobalt [II] oxide	1307966	1,2-Dibromo-3-chloropropane (DBCP)	96128
Coke oven emissions	-	2,3-Dibromo-1-propanol	96139
		Dichloroacetic acid	79436
		p-Dichlorobenzene	106467
		3,3'-Dichlorobenzidine	91941

Dénomination	N° CAS
1,6-Dichloro-2-butene	764410
3,3'-Dichloro-4,4'-diaminodiphenyl ether	28434868
1,1-Dichloroethane	75343
Dichloromethane (Methylene chloride)	75092
1,2-Dichloropropane	78875
1,3-Dichloropropene	542756
Dieldrin	60571
Dienestrol	84173
Diepoxybutane	1464535
Diesel engine exhaust	-
Di(2-ethylhexyl)phthalate	117817
1,2-Diethylhydrazine	1615801
Diethyl sulfate	64675
Diethylstilbestrol	56531
Diglycidyl resorcinol ether (DGRE)	101906
Dihydrosafrole	94586
Diisopropyl sulfate	2973106
3,3'-Dimethoxybenzidine (ortho-Dianisidine)	119904
3,3'-Dimethoxybenzidine dihydrochloride (ortho-Dianisidine dihydrochloride)	20325400
Dimethyl sulfate	77781
4-Dimethylaminoazobenzene	60117
trans-2-[(Dimethylamino)methylimino]-5-[2-(5-nitro-2-furyl)vinyl]-1,3,4-oxadiazole	55738540
7,12-Dimethylbenz (a) anthracene	57976
3,3'-Dimethylbenzidine (ortho-Tolidine)	119937
3,3'-Dimethylbenzidine dihydrochloride	612828
Dimethylcarbamoyl chloride	79447
1,1-Dimethylhydrazine (UDMH)	57147
1,2-Dimethylhydrazine	540738
Dimethylvinylchloride	513371
1,6-Dinitropyrene	42397648
1,8-Dinitropyrene	42397659
Dinitrotoluene mixture, 2,4-/2,6-2,4-Dinitrotoluene	-
2,6-Dinitrotoluene	121142
2,6-Dinitrotoluene	606202
Di-n-propyl isocinchomeronate (MGK Repellent 326)	136458
1,4-Dioxane	123911
Diphenylhydantoin (Phenytoin)	57410

Dénomination	N° CAS
Diphenylhydantoin (Phenytoin), sodium salt	630933
Direct Black 38 (technical grade)	1937377
Direct Blue 6 (technical grade)	2602462
Direct Brown 95 (technical grade)	16071866
Disperse Blue 1	2475458
Epichlorohydrin	106898
Erionite	12510428
Estradiol 17B	50282
Estrone	53167
Ethinylestradiol	57636
Ethyl acrylate	140885
Ethyl methanesulfonate	62500
Ethyl-4,4'-dichlorobenzilate	510156
Ethylene dibromide	106934
Ethylene dichloride (1,2-Dichloroethane)	107062
Ethylene oxide	75218
Ethylene thiourea	96457
Ethyleneimine	151564
Folpet	133073
Formaldéhyde (gas)	50000
2-(2-Formylhydrazino)-4-(5-nitro-2-furyl) thiazole	3570750
Furan	110009
Furazolidone	67458
Furmecyclox	60568050
Fusarin C	79748815
Gasoline engine exhaust (condensates/extracts)	-
Glasswool fibers (airborne particules of respirable size)	-
Glu-P-1 (2-Amino-6-methyldipyrido [1,2-a:3',2'-d]imidazole)	67730114
Glu-P-2 (2-Amidodipyrido [1,2-a:3',2'-d]imidazole)	67730103
Glycidaldehyde	765344
Glycidol	556525
Griseofulvin	126078
Gyromitrin (Acetaldehyde methylformylhydrazone)	16568028

Dénomination	N° CAS	Dénomination	N° CAS
HC Blue 1	2784943	8-Methoxypsoralen with ultraviolet A therapy	298817
Heptachlor	76448	5-Methoxypsoralen with ultraviolet A therapy	484208
Heptachlor epoxide	1024573	2-Methylaziridine (Propyleneimine)	75558
Hexachlorobenzene	118741	Methylazoxymethanol	590965
Hexachlorocyclohexane (technical grade)	-	Methylazoxymethanol acetate	592621
Hexachlorodibenzodioxin	34465468	3-Methylcholanthrene	56495
Hexachloroethane	67721	5-Methylchrysene	3697243
Hexamethylphosphoramide	680319	4,4'-Methylene bis(2-chloroaniline)	101144
Hydrazine	302012	4,4'-Methylene bis(N, N-dimethyl) benzenamine	101611
Hydrazine sulfate	10034932	4,4'-Methylene bis(2-methylaniline)	838880
Hydrazobenzene (1,2-Diphenylhydrazine)	122667	4,4'-Methylenedianiline	101779
Ideno [1,2,3-cd]pyrene	193395	4,4'-Methylenedianiline dihydrochloride	13552448
IQ (2-Amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline)	76180966	Methylhydrazine and its salts	-
Iprodione	36734197	Methyl iodide	74884
Iron dextran complex	9004664	Methylmercury compounds	-
Isobutyl nitrite	542563	Methyl methanesulfonate	66273
Isoprene	78795	2-Methyl-1-nitroanthraquinone (of uncertain purity)	129157
Isosafrole	120581	N-Methyl-N ¹ -nitro-N-nitrosoquanimine	70257
Lactofen	77501634	N-Methylolacrylamide	924425
Lasiocarpine	303344	Methylthiouracil	56042
Lead acetate	301042	Metiram	9006422
Lead and lead compounds	-	Metronidazole	443481
Lead phosphate	7446277	Michler's ketone	90948
Lead subacetate	1335326	Mirex	2385855
Lindane and other hexachloro-cyclohexane isomers	-	Mitomycin C	50077
Mancozeb	8018017	Monocrotaline	315220
Maneb	12427382	5- (Morpholinomethyl)-3- [(5-nitro-furfurylidene)-amino]-2-oxazolidinone	139913
Me-A-alpha-C (2-Amino-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indole)	68006837	Mustard Gas	505602
Medroxyprogesterone acetate	71589	Natenopin	3771195
MeIQ (2-Amino-3,4-dimethylimidazo [4,5-f]quinoline)	7094112	1-Naphthylamine	134327
MeIQx (2-Amino-3,8-dimethylimidazo [4,5f] quinoxaline)	7500040	2-Naphthylamine	91598
Melphalan	148823	Nickel and certain nickel compounds	-
Merphalan	531760	Nickel carbonyl	13463393
Mestranol	72333	Nickel refinery dust from the pyrometallurgical process	-
		Nickel subsulfide	12035722

Dénomination	N° CAS
Niridazole	61574
Nitrilotriacetic acid	139139
Nitrilotriacetic acid, trisodium salt monohydrate	18662538
5-Nitroacenaphthene	602879
5-Nitro-o-anisidine	99592
o-Nitroanisole	91236
4-Nitrobiphenyl	92933
6-Nitrochrysene	7496028
Nitrofen (technical grade)	1836755
2-Nitrofluorene	607578
Nitrofurazone	59870
1- [(5-Nitrofurfurylidene)-amino]-2-imidazolidinone	555840
N- [4- (5-Nitro-2-furyl)-2-thiazolyl] acetamide	531828
Nitrogen mustard (Mechlorethamine)	51752
Nitrogen mustard hydrochloride (Mechlorethamine hydrochloride)	55867
Nitrogen mustard N-oxide	126852
Nitrogen mustard N-oxide hydrochloride	302705
2-Nitropropane	79469
1-Nitropyrene	5522430
4-Nitropyrene	7835924
N-Nitrosodi-n-butylamine	924163
N-Nitrosodiethanolamine	1116547
N-Nitrosodiethylamine	55185
N-Nitrosodimethylamine	62759
p-Nitrosodiphenylamine	156105
N-Nitrosodiphenylamine	86306
N-Nitrosodi-n-propylamine	621647
N-Nitroso-N-ethylurea	759739
3-(N-Nitrosomethylamino) propionitrile	60153493
4-(N-Nitrosomethylamino)-1-(3-pyridyl)1-butanone	64091914
N-Nitrosomethylethylamine	10595956
N-Nitroso-N-methylurea	684935
N-Nitroso-N-methylurethane	615532
N-Nitrosomethylvinylamine	4549400
N-Nitrosomorpholine	59892
N-Nitrososnormicotine	1654358
N-Nitrosopiperidine	100754

Dénomination	N° CAS
N-Nitrosopyrrolidine	930552
N-Nitrososarcosine	13256229
Norethisterone (Norethindrone)	68224
Ochratoxin A	303479
Oil Orange SS	2646175
Oral contraceptives, combined	-
Oral contraceptives, sequential	-
Oxadiazon	19666309
Oxymetholone	434071
Oxazepam	604751
Panfuran S	794934
Pentachlorophenol	87865
Phenacetin	62442
Phanazopyridine	94780
Phenazopyridine hydrochloride	136403
Phenesterin	3546109
Phenobarbital	50066
Phenoxybenzamine	59961
Phenoxybenzamine hydrochloride	63923
Phenyl glycidyl ether	122601
Phenyldiazine and its salts	-
o-Phenylphenate, sodium	132274
PhiP (2-Amino-1-methyl-6-phenylimidazol [4,5- b] pyridine)	105650235
Polybrominated	-
Polychlorinated biphenyls	-
Polychlorinated biphenyls (containing 60 or more percent chlorine by molecular weight)	-
Polychlorinated dibenzo-p-dioxins	-
Polychlorinated dibenzofurans	-
Polygeenan	539773981
Ponceau MX	37615333
Ponceau 3R	3564098
Potassium bromate	7758012
Procarbazine	671169
Procarbazine hydrochloride	366701
Procymidone	32809168
Progesterone	57830
1,3-Propane sultone	1120714
Progargite	2312358
Pronamide	23950585

Dénomination	N° CAS	Dénomination	N° CAS
beta-Propiolactone	57578	Tobacco smoke	–
Propylene oxide	75569	Toluene diisocyanate	26471625
Propylthiouracil	51525	ortho-Toluidine	95534
Radionuclides	–	ortho-Toluidine hydrochloride	636215
Reserpine	50555	para-Toluidine	106490
Residual (heavy) fuel oils	–	Toxaphene (Polychlorinated camphenes)	8001352
Saccharin	81072	Treosulfan 299752	
Saccharin, sodium	128449	Trichlormethine (Trimustine hydrochloride)	817094
Safrole	94597	2,4,6-Trichlorophenol	88062
Selenium sulfide	7446346	1,2,3-Trichloropropane	96184
Shale-oils	68308349	Trimethyl phosphate	512561
Silica, crystalline (airborne particles of respirable size)	–	Triphenyltin hydroxide	76879
Soots, tars, and mineral oils (untreated and mildly treated oils and used engine oils)	–	Trichloroethylene	79016
Sterigmatocystin	10048132	Tris (aziridinyl)-para-benzoquinone (Triaziquone)	68768
Streptozotocin	18883664	Tris(1-aziridinyl)phosphine sulfide (Thiotepa)	52244
Styrene oxide	96093	Tris(2-chloroethyl)phosphate	115968
Sulfallate	95067	Tris(2,3-dibromopropyl)phosphate	126727
Talc containing asbestiform fibers	–	Trp-P-1 (Tryptophan-P-1)	62450060
Tamoxifen and its salts	10540291	Trp-P-2 (Tryptophan-P-2)	62450071
Terrazole	2593159	Tryphan blue (commercial grade)	72571
Testosterone and its esters	58220	Unleaded gasoline (wholly vaporized)	–
2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-para-dioxin (TCDD)	176016	Uracil mustard	66751
1,1,2,2-Tetrachloroethane	79345	Urethane (Ethyl carbamate)	51796
Tetrachloroethylene (Perchloroethylene)	127184	Vinyl bromide	593602
p-a,a,a-Tetrachlorotoluene	5216251	Vinyl chloride	75014
Tetranitromethane	509148	4-Vinylcyclohexene	100403
Thioacetamide	62555	4-Vinyl-1-cyclohexene diepoxide (Vinyl cyclohexenedioxide)	106876
4,4'-Thiodianiline	139651	Vinyl trichloride (1,1,2-Trichloroethane)	79005
Thiouracil	62566	2,6-Xylidine (2,6-Dimethylaniline)	87627
Thorium dioxide	1314201	Zineb	12122677
Tobacco, oral use of smokeless products	–		

ANNEXE 2 : Produits toxiques pour la reproduction humaine reconnus par l'Etat de Californie

Dénomination	N° CAS	Dénomination	N° CAS
<i>Toxiques Développementaux</i>		Colchicine	64868
Acetohydroxamic acid	546883	Conjugated estrogens	-
Actinomycin D	50760	Cyanazine	21725462
All-trans retinoic acid	302794	Cycloheximide	66819
Alprazolam	28981977	Cyclophosphamide (anhydrous)	50180
Amikacin sulfate	39831555	Cyclophosphamide (hydrated)	6055192
Aminoglutethimide	125848	Cyhexatin	13121705
Aminoglycosides	-	Cytarabine	147944
Aminopterin	54626		
Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors	-	Danazol	17230885
Anisindione	117373	Daunorubicin hydrochloride	23541506
Aspirin	50782	Demeclocycline hydrochloride (infernal use)	64733
Azathioprine	446868	Diazepam	439145
		Dicumarol	66762
Barbiturates	-	Diethylstilbestrol (DES)	56531
Benomyl	17804352	Dinocap	39300453
Benzphetamine hydrochloride	5411223	Dinoseb	88857
Benzodiazepines	-	Diphenylhydantoin (Phenytoin)	57410
Bischloroethyl nitrosourea (BCNU) (Carmustine)	154938	Doxycycline (internal use)	564250
Bromoxynil	1689845	Doxycycline calcium (internal use)	94088854
Butabarbital sodium	143817	Doxycycline hyclate (internal use)	24390145
1,4-Butanediol dimethylsulfonate (Busulfan)	55981	Doxycycline monohydrate (internal use)	17086281
Carbon disulfide	75150	Eergotamine tartrate	379793
Carbon monoxide	630080	Ethyl alcohol in alcoholic beverages	-
Carboplatin	41575944	Ethylene glycol monoethyl ether	110805
Chenodiol	474259	Ethylene glycol monomethyl ether	109864
Chlorcyclizine hydrochloride	1620219	Ethylene glycol monoethyl ether acetate	111159
Chlorambucil	305033	Ethylene glycol monomethyl ether acetate	110496
Chlordecone (Kepone)	143500	Ethylene thiourea	96457
Chlordiazepoxide	58253	Etoposide	33419420
Chlordiazepoxide hydrochloride	438415	Etretinate	54350480
1-(2-Chloroethyl)-3-cyclohexyl-1-nitrosourea (CCNU) (Lomustine)	13010474		
Cladribine	4291638	Fluorouracil	51218
Clomiphene citrate	50419	Fluoxymesterone	76437
Clorazepate dipotassium	57109907	Flurazepam hydrochloride	1172185
Cocaine	50362	Flutamide 13311847	

Dénomination	N° CAS	Dénomination	N° CAS
Halazepam	23092173	Norethisterone acetate (Norethindrone acetate)	51989
Halothane	151677	Norethisterone (Norethindrone)/ Ethinyl estradiol	68224/57636
Hexachlorobenzene	118741	Norethisterone (Norethindrone)/ Mestranol	68224/72333
Ifosfamide	3778732	Norgestrel	6533002
Iodine-131	10043660	Oxazepam	604751
Isotretinoïne	4759482	Oxytetracycline (internal use)	79572
Lead	-	Oxytetracycline hydrochloride (internal use)	2058460
Lithium carbonate	554132	Paramethadione	115673
Lithium citrate	919164	Penicillamine	52675
Lorazepam	846491	Pentobarbital sodium	57330
Lovastatin	75330755	Pentostatin	53910251
Medroxyprogesterone acetate	71589	Phenacemide	63989
Megestrol acetate	595335	Phenprocoumon	4359972
Melphalan	148823	Pipobroman	54911
Menotropins	9002680	Plicamycin 18378897	
Meprobamate	57534	Polybrominated biphenyls	922660
Mercaptopurine	6112761	Polychlorinated biphenyls	-
Mercury and mercury compounds	-	Procarbazine hydrochloride	366701
Methacycline hydrochloride	3963959	Propylthiouracil	51525
Methimazole	60560	Retinol/retinyl esters, when in daily dosages in excess of 10,000 IU, or 3,000 retinol equivalents.	-
Methotrexate	59052	Ribavirin	36791045
Methotrexate sodium	15475566	Secobarbital sodium	309433
Methyl bromide as a structural fumigant	74839	Streptomycin sulfate	3810740
Methyl mercury	-	Tamoxifen citrate	54965241
Methyltestosterone	58184	Temazepam	846504
Midazolam hydrochloride	59467968	Teniposide	29767202
Minocycline hydrochloride (internal use)	13614987	Testosterone cypionate	58208
Misoprostol	59122462	Testosterone enanthate	315377
Mitoxantrone hydrochloride	70476823	2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-para-dioxin (TCDD)	1746016
Nafarelin acetate	86220420	Tetracyclines (internal use)	-
Neomycin sulfate (internal use)	1405103	Tetracycline (internal use)	60548
Netilmicin sulfate	56391572	Tetracycline hydrochloride (internal use)	64755
Nickel carbonyl	13463393		
Nicotine	54115		
Nitrogen mustard (Meclorethamine)	51752		
Nitrogen mustard hydrochloride (Meclorethamine hydrochloride)	55867		
Norethisterone (Norethindrone)	68224		

Dénomination	N° CAS
Thalidomide	50351
Thioguanine	154427
Tobacco smoke (primary)	-
Tobramycin sulfate	49842071
Toluene	108883
Triazolam	28911015
Trilostane	13647353
Trimethadione	127480
Uracil mustard	66751
Urethane	51796
Urofollitropin	26995915
Valproate (Valproic acid)	99661
Vinblastine sulfate	143679
Vincristine sulfate	2068782
Warfarin	81812
<u>Toxiques pour l'appareil génital féminin</u>	
Aminopterin	54626
Anabolic steroids	6
Aspirin	50782
Carbon disulfide	75150
Cocaine	50362
Cyclophosphamide (anhydrous)	50180
Cyclophosphamide (hydrated)	6055192
Ethylene oxide	75218
Lead	-
Tobacco smoke (primary)	-
Uracil mustard	66751

Dénomination	N° CAS
<u>Toxiques pour l'appareil génital masculin</u>	
Anabolic steroids	-
Benomyl	17804352
Carbon disulfide	75150
Colchicine	64868
Cyclophosphamide (anhydrous)	50180
Cyclophosphamide (hydrated)	6055192
1,2-Dibromo-3-chloropropane (DBCP)	96128
m-Dinitrobenzene	99650
o-Dinitrobenzene	528290
p-Dinitrobenzene	100254
Dinoseb	88857
Epichlorohydrin	106898
Ethylene glycol monoethyl ether	110805
Ethylene glycol monomethyl ether	109864
Ethylene glycol monoethyl ether acetate	111159
Ethylene glycol monomethyl ether acetate	110496
Hexamethylphosphoramide	680319
Lead	-
Nitrofurantoin	67209
Tobacco smoke (primary)	-
Uracil mustard	66751

Débat

Jean-Louis COUJART, *Institut de Sécurité Industrielle*

Je voudrais faire part d'une réflexion que m'inspire la présentation de Madame RIZET. Je comprends bien la nécessité de connaissances et d'études épidémiologiques sérieuses avant d'imposer des normes susceptibles de provoquer des programmes d'investissement considérables et très coûteux. Cela concerne aussi bien les entreprises que les collectivités publiques. Cela paraît tout à fait logique. En même temps, n'est-ce pas, pour les entreprises et collectivités, une autre lecture d'un principe de précaution ? Or, le principe de précaution est un principe de protection du faible, de celui qui n'a pas d'avocat, c'est-à-dire l'environnement d'une part et le consommateur-citoyen d'autre part. Les entreprises savent parfaitement jouer du lobbying pour ce qui a trait à l'établissement des niveaux de protection. Les collectivités aussi savent jouer du registre politique pour ne pas avoir à supporter des charges considérables. C'est un petit peu ce point que je souhaitais soulever. Est-ce que, derrière le souhait de ne pas s'avancer dans des mesures trop exigeantes et ayant des implications économiques trop lourdes, on ne s'engage pas dans une sorte de détournement d'un principe de précaution qui pourrait être revendiqué par tous ? Par exemple, si le Comité permanent amiante avait tenu ces propos il y a vingt ans, on aurait pu juger que c'était logique. Avec ce que l'on sait aujourd'hui, est-ce qu'il n'y a pas de quoi s'interroger ?

Michèle RIZET, *Lyonnaise des Eaux*

J'ai dit dans mon exposé que nous n'étions pas contre le fait de légiférer à partir de présomptions de risque pour une meilleure protection de la population. Donc je vous suis dans ce principe de précaution. Mais ce qui est fort dangereux, c'est qu'à l'heure actuelle, quand on s'engage dans une démarche comme cela, pour des raisons politiques, on ne sait plus faire marche arrière. J'ai donné comme exemple, tout à fait positif, l'OMS qui, entre les deux dernières éditions de ses recommandations sur l'eau de boisson, a éventuellement augmenté des concentrations maximales admissibles parce qu'entre temps étaient arrivées des études qui rendaient caduques les premières concentrations retenues car la toxicité n'était pas celle que l'on pensait. Donc, très bien pour le principe de précaution, mais sachons reculer quand la science l'impose et n'ayons pas une peur panique de l'opinion publique qui pourrait juger qu'on a fait n'importe quoi au départ. Il faut savoir reculer si nécessaire. C'était cela mon message.

Denis BARD, IPSN

Au sujet de changement de normes quant au contenu en plomb des eaux, des responsables citent ce chiffre pour le moins rondelet et impressionnant de 100 milliards de francs, considérant que cela coûte trop cher et que donc il est urgent de ne pas appliquer la nouvelle norme, de ne pas passer de 50 à 10 microgrammes de plomb par litre. A aucun moment la question de savoir quelle était le risque sanitaire n'a été posé. Quel est le nombre de cas évités quand on passe de 50 à 10 microgrammes/l ?

Jean-Luc GODET

Tout le débat actuel porte sur la vitesse du passage de 50 à 10 ou à 20 $\mu\text{g/l}$ éventuellement. La Communauté européenne a d'ores et déjà proposé une phase de transition de 15 ans à 25 microgrammes par litre, sachant que dans l'état actuel de nos connaissances, il faut être toujours d'une énorme prudence. Il n'y a aucun impact appréciable sur la santé, de type clinique, lorsque l'on a une eau qui dépasse 25 microgrammes par litre. Le débat est très complexe. C'est un problème d'imprégnation du fait de l'eau par rapport à d'autres sources d'imprégnation. Je regrette que la question soit réduite à un simple problème de tuyauterie ou d'argent car c'est effectivement occulter complètement le débat. Mais, tout le monde peut se tromper, je crois réellement qu'à 20 ou 25 $\mu\text{g/l}$, le problème de santé ne se pose pas.

Table-ronde : Peut-on optimiser l'utilisation de l'expertise scientifique pour la gestion du risque ?

Présidence : Denis ZMIROU

- Yves COQUIN, Direction générale de la Santé, sous-direction de la veille sanitaire
- Régis LESUEUR, Direction de l'Alimentation
- Jacques IBERT, Ministère de l'Environnement, Direction de la Prévention des Pollutions et des Risques

Yves COQUIN

Je vais vous faire part de trois réflexions, après avoir lu le document que les organisateurs du colloque ont fait circuler. Première réflexion : je me suis sincèrement posé la question de savoir comment on pourrait justifier le concept de santé environnementale. J'en suis arrivé à la conclusion qu'il s'agit d'un concept artificiel lié à un effet de mode, ce que je vais essayer de démontrer dans un instant. Il ne faut pas raisonner comme cela quand on veut véritablement avoir une approche du risque pour la santé de l'homme que constituent un certain nombre de facteurs avec lesquels nous vivons.

Je vais prendre deux exemples. Premier exemple : les farines de viande et d'os, considérées du point de vue du responsable de la Sous-direction de la veille sanitaire. On finit par aboutir à la situation qui consiste à permettre le recyclage de cadavres d'animaux, y compris ceux qui sont morts de toutes les maladies possibles, ou ceux qui proviennent de laboratoires d'expériences, et singulièrement ceux qui ont reçu des doses parfois importantes de produits chimiques. Je ne vois pas bien où est le problème de l'environnement. Autre exemple : faut-il vraiment utiliser dans l'alimentation animale un certain nombre de vitamines, dont la vitamine A ? Ceci est préoccupant parce que les concentrations de vitamine A notamment dans le foie des animaux est susceptible d'entraîner un certain nombre de conséquences sur la santé, en particulier des risques fœtaux chez la femme enceinte, compte tenu des chiffres considérables que l'on y rencontre. Là non plus, je ne vois pas bien où est l'environnement. Ou plutôt si, parce que les promoteurs de la méthode disent : « on arrive à obtenir des gains suffisants pour pri-

vilégier un élevage intensif plutôt qu'extensif et à ce moment-là, cela limite les rejets de gaz carbonique et de méthane dans l'environnement » !...

Je reste également sceptique concernant les liens avec l'environnement des recherches sur les mécanismes de réparations génétiques vis-à-vis de certains agents cancérigènes. Et j'en arrive à me dire que ce concept de santé environnementale qui émerge aujourd'hui, un peu comme un effet de mode, tient au fait que certains voient dans la réflexion pour le risque sur la santé humaine dans le domaine environnemental une sorte de consécration d'une démarche environmentaliste, ou essaient de promouvoir une vision de la santé publique plus large que celle qui colle aux soins et à l'organisation des soins. Je pense qu'il ne faut pas raisonner en termes de santé environnementale mais essayer d'analyser, d'évaluer et de gérer les risques pour la santé de l'homme provenant d'un certain nombre de facteurs qui nous environnent avec lesquels nous vivons, facteurs artificiellement créés ou facteurs naturels.

Ma deuxième réflexion concerne la gestion du risque, qui est le nœud du problème actuel, et un problème de société. Il est convenu de dire que la gestion du risque dans cette trilogie « caractérisation, évaluation et gestion du risque », s'attache à l'ensemble des choix ou des décisions qui permettent de mettre un individu à l'abri d'un risque, potentiel ou déjà engagé. Remarquons d'abord que ceci n'est pas exclusivement du domaine de la décision politique. Je pense en particulier que l'élaboration de normes qui constitue la première étape de la gestion du risque est d'abord une démarche scientifique.

On ne peut pas prendre des décisions sans se référer à une sensibilité, soit une sensibilité de groupes d'experts, soit une sensibilité de la société. En effet, les décideurs administratifs et politiques prennent des décisions qui sont fonction de l'écoute qu'ils ont ou qu'ils imaginent avoir de la société. Cela est très important. Sans s'agenouiller devant les médias, un médecin de santé publique doit être à leur écoute, de même qu'un médecin doit être à l'écoute de son patient. On ne soigne pas un patient malgré lui ; de même on ne fait pas de la santé publique sans être à l'écoute d'une société. Cela est délicat car on ne fait pas une gestion univoque, uniforme du risque. La perception d'un risque sanitaire est très diverse au sein de la société. Elle est diverse selon le domaine où le risque émerge.

Quand il s'agit d'un outil, d'un matériel, d'un instrument, on admet que nos concitoyens ont acquis une sorte de maîtrise comportementale qui, au prix d'un certain nombre d'informations de base, de modes d'emploi ou de précautions d'emploi, leur permet de manipuler cet objet qui présente un risque et donc de maîtriser celui-ci. Gardons par exemple en tête l'automobile qui fait 8 à 9 000 morts par an, avec plus de 18 000 handicapés majeurs à vie et que notre société accepte sans sourciller.

Le problème se pose différemment quand il s'agit d'un produit. Le produit est circonscrit, on peut en définir la composition, on peut donc mieux définir les différentes composantes des risques de ce produit. Mieux définir n'est pourtant pas toujours évident pour un certain nombre de produits destinés à être ingérés, par exemple en matière d'alimentation. Mais le problème se pose tout à fait différemment quand il s'agit d'un risque inséré dans un milieu de vie, qu'il s'agisse de l'atmosphère intérieure des locaux, de l'atmosphère générale, peut-être aussi de l'eau. Le problème se pose alors dans des termes beaucoup plus difficiles à maîtriser parce qu'on peut difficilement spécifier les caractéristiques, la qualification d'un milieu. A ce sujet, si l'on veut améliorer l'évaluation scientifique et la gestion du risque, se pose un problème d'éducation et de formation des experts. La formation pédagogique, que les techniciens, et même les universitaires peuvent acquérir, n'est pas encore suffisamment pénétrée par cette notion d'analyse et de gestion du risque.

L'amélioration de la gestion du risque passe aussi, en priorité, par une prise de conscience et par une éducation du public. A cet égard, l'administration et l'administration de la santé que je représente, porte une très lourde part de responsabilité dans cette absence d'éducation du public. Mais il faut bien comprendre la situation dans laquelle nous nous trouvons. Les informations dont nous disposons sont des informations dont nous ne maîtrisons pas toujours le circuit d'obtention. Donc on a une tendance à être prudent avant d'avancer les choses. D'autant qu'il faut prendre garde à éviter des empiètements sur le « territoire » d'un autre ministère. Et de ce fait, on ne communique que lorsque la décision a été prise. Or, il est absolument essentiel d'organiser la discussion. Il faut faire prendre conscience des difficultés ; il faut faire prendre conscience des doutes, il faut faire prendre conscience des aberrations de comportements. Nous sommes aujourd'hui dans une société qui est totalement schizoïde. Cette société est indifférente aux dizaines de milliers de morts annuels liés au tabac. Pensons à cet article récent du *British Medical Journal* qui montre que sur 7 000 ou 8 000 adultes d'âge moyen suivis sur 15 ans, 78 % des non-fumeurs ont des chances d'atteindre 73 ans contre 42 % des fumeurs. D'un autre côté, notre société est révoltée par une insuffisante maîtrise du risque en milieu de travail, ce qui conduit les pouvoirs publics à se lancer, par exemple, dans une politique de prévention du risque lié à l'exposition passive à l'amiante qui risque d'aller à l'encontre du but recherché. Les exigences de cette même société aboutissent à diminuer la limite annuelle de dose en matière de rayonnements ionisants de 5 à 1 millisievert, inférieure aux expositions naturelles.

Donc, je crois qu'on améliorera la gestion du risque en faisant prendre conscience à la société d'un certain nombre de ces contradictions.

La troisième réflexion que je voulais faire, c'est qu'il m'a semblé, en lisant votre texte, que vous distinguiez, de façon qui m'a paru un peu artificielle, la notion de principe

de précaution et la notion de principe de prévention. Ces deux notions sont distinctes, et l'on ne peut pas les traiter sur le même plan. Le principe de précaution est réellement un principe et intervient lorsque l'évidence des faits ne va pas de soi. Il faut alors prendre une attitude délibérée et volontariste. Ce principe est issu de la Conférence de Rio et a été rappelé en des termes proches dans les attendus de l'arrêt du Conseil d'Etat d'avril 1993. Le principe de précaution c'est une façon de réintroduire le doute comme facteur limitant d'une décision, qu'elle soit thérapeutique ou de nature administrative ou politique vis-à-vis du risque sanitaire.

Par contre, la prévention consiste, par une attitude raisonnée, à mettre un individu, par la prévention individuelle, ou au contraire une collectivité, par la prévention collective, à l'abri d'un risque selon une démarche logique et de bon sens.

Voilà, vous ne m'en voudrez pas pour ces propos décousus ; j'ai pensé, puisqu'on me demandait de commencer, que ce serait une bonne entrée en matière qui susciterait un certain nombre de questions.

Régis LESUEUR

Le problème du risque alimentaire aujourd'hui est la résultante, en définitive, de données scientifiques et de données sociétales. Les données scientifiques, sont aussi précises que possible. On a pour les établir un certain nombre de techniques scientifiques, analytiques et tout ce qui s'ensuit. Alors que les données sociétales sont au contraire souvent irrationnelles.

Cette gestion repose sur une analyse des risques. Aujourd'hui on ne peut pas dire qu'on n'a pas analysé les risques. Les a-t-on bien analysés ? Je crois pouvoir répondre aujourd'hui qu'en dépit de toutes les imperfections, on a tenté à la faveur des connaissances qui étaient les nôtres, de répondre à cette question. Le risque alimentaire est la conséquence de l'aliment et de l'homme. Dans l'aliment, vous avez la matière première qui est végétale, donc qui va intégrer tous les problèmes liés à l'environnement, ou animale avec son propre métabolisme et un certain nombre d'entrants supplémentaires. On a ensuite un problème lié à la technologie, que ce soit une technologie de la culture ou une technologique de fabrication d'un aliment ou de sa distribution. On a aussi le problème de l'homme avec son état physique mais aussi psychologique. En fonction du pays ou de la culture dans laquelle on est, le même problème vu aux Etats-Unis, en Europe dans les pays de l'Extrême Orient, n'a pas du tout la même importance.

A partir de l'analyse des risques, on a ce que je qualifierais des risques médicaux vrais et des risques médicaux « utilisés ». Les risques médicaux vrais sont des risques immédiats, ou des risques retardés, par exemple les problèmes d'allergies, les problèmes

d'accoutumance, problèmes que vous connaissez aussi bien que moi. Ces risques médicaux, vrais ou non, peuvent être utilisés dans une optique politique ou économique. Prenons plusieurs exemples. Tchernobyl, cet accident majeur entraîne des conséquences en Europe de l'Ouest, en termes de commerce international avec les productions venant d'Europe de l'Est ou d'Allemagne, vis-à-vis de nos concurrents de l'hémisphère Sud. Cela n'avait plus rien de rationnel.

Donc quand on traite de problèmes de risques alimentaires, à côté de risques médicaux, on a aussi les problèmes de risques économiques mais aussi une composante festive, le plaisir. Il faut faire en sorte que les scientifiques et les experts s'affranchissent au plus de ces considérations extra-scientifiques.

Jacques IBERT

Je voudrais axer ma brève réflexion sur trois points, du point de vue d'un homme de terrain, puisqu'avant d'être en administration centrale, j'ai été directeur régional de l'industrie, de la recherche et de l'environnement en Alsace.

Le cas des dioxines : les allemands ont une norme beaucoup plus sévère que la nôtre qui s'applique aux incinérateurs d'ordures ménagères comme aux incinérateurs de déchets industriels. Si l'on veut se mettre au niveau des allemands en ce qui concerne les incinérateurs d'ordures ménagères alors que nous avons en France les 2/3 des incinérateurs d'ordures ménagères de l'Europe, l'investissement à faire serait de l'ordre de quelques dizaines de milliards de francs. Nos collectivités locales ne sont pas très riches. Faut-il donc, à l'exemple de l'Allemagne, prendre des règles très sévères pour la dioxine ?

Deuxièmement, lorsque j'étais DRIRE, j'ai eu à connaître une usine de chlore susceptible d'avoir, comme toute usine, un dysfonctionnement. La solution consistait à confiner les stockages de chlore pour réduire le risque. Cela coûte cher. Le principe de précaution voulait que j'oblige à confiner. L'industriel m'a répondu : « si vous m'obligez à cet investissement supplémentaire, je ferme la boîte et je retourne aux Etats-Unis ». Que faut-il faire ? Nous avons un petit peu négocié sur les délais ; je crois que le temps est une variable très importante dans ce genre de négociations. Ce confinement est actuellement réalisé, mais il a fallu donner un délai de quatre ans.

Donc, je souligne la difficulté pratique de l'application de ce principe de précaution. En second lieu, j'insiste sur le lien entre l'environnement et la santé. Le projet de la loi sur l'air en son article premier stipule que « chacun a le droit de respirer un air qui ne nuise pas à sa santé ». Si l'on décline l'application de cet article dans les agglomérations urbaines où habite la majorité des Français, le risque de créer des difficul-

tés. Etant donné le coût des mesures à mettre en œuvre pour mieux connaître la pollution et mieux contrôler les mesures.

Troisième point. Si en 1960 ou 1970 on s'était posé la question de savoir ce qu'aurait coûté à la collectivité nationale la décision de stopper la fabrication de l'amiante qui aurait sans doute conduit à des fermetures d'entreprises et à générer des chômeurs, on aurait trouvé alors un chiffre assez gros. En revanche, si on avait pu pressentir l'impact réel que cela représente aujourd'hui et les coûts des mesures à prendre aujourd'hui, on aurait, par contre, pris, il y a une vingtaine d'années, la décision rapidement. Pour les gaz à effet de serre, ce sera la même chose. On part d'un coût actuel mais l'on n'essaie pas de voir les conséquences qui seront imputées d'ici vingt ans si l'on ne fait rien et si la température du globe augmente de 1 ou 2 degrés.

Je voudrais conclure en exprimant mon accord avec les précédents orateurs. Il faut en effet travailler de manière plus transversale, ce que notre structure administrative un peu cloisonnée a du mal à faire. On a bien sûr des relations informelles ; il y a des instances telles que le conseil supérieur d'hygiène publique de France. Madame LEPAGE a créé un comité de la Prévention et de la Précaution. Ces différents espaces doivent œuvrer de manière transversale. J'attends aussi beaucoup des associations de protection de l'environnement qui devraient être associées à nos réflexions et à la préparation des décisions. Prenons comme exemple la commission du gène biomoléculaire. Elle prévoit une place pour un représentant des associations de protection de l'environnement, un représentant des associations des consommateurs, un juriste et un élu. Malheureusement ces quatre dernières personnes ne sont pas systématiquement présentes aux réunions. En conséquence, le risque que les experts ne puissent bénéficier au sein de cette commission d'un regard extérieur porté sur ces processus est systématique. Et quelque part, nous souffrons de ce dysfonctionnement de fait qui n'a pas été voulu par le législateur ni par les ministères. Ainsi, par ce pluralisme et cette transversalité, pourrons-nous avancer pour établir les priorités de l'action publique.

Débat

Jean HODEBOURG

Je siège depuis 20 ans au conseil supérieur de prévention des risques professionnels comme syndicaliste représentant la CGT. Je souhaite donner un point de vue de syndicaliste sur le travail. Je crois que la santé c'est aussi une affaire de syndicaliste ; nous sommes acteurs actifs en santé publique, et nous sommes des milliers sur les lieux de travail à défendre cette idée, notamment avec une institution qui regroupe des milliers de salariés que sont les comités d'hygiène, de sécurité et de conditions du travail, dont la compétence a récemment été élargie aux problèmes d'environnement. En matière de santé publique, les salariés sont sentinelles. C'est une idée très forte.

Je voulais illustrer cela par les problèmes d'amiante dans les chantiers de Saint-Nazaire pour la construction navale. Cinq mille salariés avant 57 ans ; 407 maladies de l'amiante reconnues officiellement, 800 si l'on compte les retraités, et cela en excluant les morts, c'est-à-dire 400 sur 5 000. Cela donne une idée de ce que sont les sentinelles. Autre exemple, Jussieu : 5 maladies professionnelles du poumon reconnues. Ce sont les ouvriers de l'entretien, le chef de service, un technicien d'ailleurs, ceux qui sont exposés aux pointes de pollution. On disait alors : « mais en valeurs moyennes, pas de problème ! ». C'est à partir du moment où nous avons mené une action avec l'association ALERT que l'on a pu mettre les questions sur la place publique et que tout a changé dans la réglementation. J'ai vu pour la première fois tout d'un coup tomber des directives ministérielles et la DRT accélérer son processus pour établir une nouvelle réglementation. Alors, pressions sociales ou syndicalistes, cela s'appelle un rapport de force, et c'est cela aussi qui joue sur la réglementation.

Yves COQUIN

D'abord, vous avez tout à fait raison de dire ce que vous avez dit et je le comprends parfaitement. Vous défendez un point central qui consiste à dire. « Pourquoi est-ce qu'en matière de travail, on a des normes plus laxistes que celles de la population ? ». Du fait d'une présentation passionnelle, vraisemblablement liée à une certaine forme d'inertie passée, la réglementation sanitaire pour la population générale que nous avons mise en place risque d'aller à l'encontre du but recherché et de créer encore plus de problèmes. Voilà ce que j'ai voulu dire. Vous évoquez le rôle sentinelle des travailleurs. Oui, vous avez un rôle sentinelle, mais pas de cobaye. Sentinelle précisément pour alerter et pour stimuler cette recherche de modes de prévention qui doivent continuellement s'améliorer.

Il est normal que le ministère de la santé se préoccupe des accidents de la circulation, du tabac. Mais vous avez insisté, Monsieur COQUIN, sur l'importance de l'information de la population pour qu'elle sache relativiser les risques. On a l'impression que vous établissez une opposition entre ces domaines, comme si l'on voulait minimiser un risque environnemental, sous prétexte qu'il est modeste au plan individuel. Pourtant, prenons l'exemple de la pollution atmosphérique. Comme cela concerne tout le monde, cela peut être très important en terme d'impact de santé publique. Finalement, un des nœuds de la contradiction, c'est que d'une façon ou d'une autre les travaux de recherche vont arriver au concept de minorité surexposée à de forts risques. On rejoint ainsi le cas des travailleurs, minorité surexposée à de forts risques. Cette minorité va peser très peu dans la balance de la santé ; c'est tout à fait vrai. Le ministère de la Santé s'inquiète de suivre le dossier tabac, et vous avez raison, il y a du travail à faire là-dessus. Mais il va rester le problème de minorité à forts risques : des personnes âgées, des gens qui habitent à tel endroit, des enfants, des personnes qui par leur travail sont particulièrement exposées. D'une certaine façon, cela ne va pas peser globalement de façon suffisamment forte pour que les décisions soient prises. On nous terrorise en nous disant « ça va coûter 100 milliards de francs changer les canalisations ». Alors on n'ose pas penser quel poids de santé il faut mettre en face. Pourtant il faut aussi raisonner en terme de minorité à forts risques et de questions de solidarité sociale qu'elles soulèvent.

Monsieur IBERT est sans doute trop optimiste sur ce qui ce serait passé il y a 20 ans ou il y a 30 ans sur l'amiante : « Si l'on avait su, dit-il ». Parce qu'on avait alors déjà les éléments, on avait chiffré les risques dus à l'amiante. La société le savait et n'a pas pu réagir parce qu'elle avait un problème de solidarité avec une minorité à risque. L'intérêt de la majorité de la société était contraire à l'intérêt de cette minorité. Donc cela a été géré d'une façon non satisfaisante du point de vue de la santé. La Société Française de Santé Publique me semble être un bon lieu pour être un avocat le plus pondéré possible, mais très ferme et décidé, de la valeur santé, sur des critères de solidarité par rapport à une minorité à risque. Elle ne doit pas attendre que le problème concerne 50 millions de personnes car il faut aussi savoir porter cette valeur sur les minorités à risque.

William DAB

A mon sens, conduire une expertise n'est pas du tout la même chose que faire de la recherche. Faire de l'expertise, c'est donner un avis sur une connaissance et non pas sur un état de connaissance parfaitement établi. Partant de là, il n'est pas du tout étonnant que des avis d'expert soient utilisés dans un sens ou dans l'autre par les déci-

deurs publics pour prendre telle ou telle décision. On demande aujourd'hui de plus en plus aux décideurs des décisions dures sur des connaissances molles. Il en résulte que les avis d'experts pourront être utilisés de façon un peu extrême parfois, mais je crois que c'est un travers de notre système un petit peu incontournable. D'un autre côté, cela amène une réflexion sur l'indépendance de l'expertise. Il peut être assez risqué d'avoir une expertise qui est uniquement financée par le secteur privé, parce qu'il y aura certainement une sorte d'obligation de résultats, ce qui est quand même très inquiétant dans le domaine de l'expertise. A ce sujet je trouve particulièrement inquiétant qu'aux Etats-Unis, l'année dernière, l'Office of Technology Assessment ait été supprimé, officiellement pour des raisons financières, mais en fait plutôt pour des raisons politiques. Le travail de cet organisme a été confié de fait à l'industrie. En France, cette année le collège de la prévention des risques a également été supprimé ; c'était une instance indépendante qui avait elle aussi une expertise transversale sur un bon nombre de problèmes. Officiellement, c'est encore une fois l'aspect financier qui a présidé à cette décision alors qu'il semble que c'est peut être dans les faits beaucoup plus l'indépendance de cette structure qui a été sanctionnée.

Yves COQUIN

Comment arriver à organiser cette complémentarité entre l'action des divers pouvoirs publics ? D'abord je pense que cette notion de complémentarité ne doit pas être examinée de la même façon dans les différents domaines. Entre santé et environnement, santé et agriculture, il y a à l'évidence nécessité d'un travail commun. Pour la santé au travail, le problème est d'une toute autre nature. La santé au travail a été placée il y a 50 ans dans une situation qui était logique à l'époque et qui consistait à la mettre auprès de la structure administrative qui faisait évoluer la réglementation du travail. Cette situation n'est plus tenable aujourd'hui. Donc, tout plaide aujourd'hui pour qu'il y ait dans un certain nombre de secteurs une révision des répartitions de compétence, c'est-à-dire répartitions de responsabilités. Quand un certain nombre de problèmes sanitaires émergent, dans des domaines dans lequel le ministère de la Santé, par exemple, n'a pas de capacité de récupérer à temps un certain nombre d'informations, c'est malgré tout sur le ministère de la santé que retombe la responsabilité de ne pas avoir prévenu, de ne pas avoir tiré la sonnette d'alarme, de ne pas avoir pris les mesures qui s'imposaient. Si l'on veut organiser cette complémentarité, il faut qu'il y ait une réflexion interministérielle loyale, reposant sur un certain nombre de principes : le premier principe, c'est qu'on ne peut pas accepter la confusion entre ministère-aménageur et décision concernant les problèmes de risques sanitaires ; le deuxième principe, c'est qu'il faudrait que les lieux dans lesquels les informations aboutissent, c'est-à-dire finalement les circuits, les systèmes d'observation et de surveillance, soient placés en dehors des administrations, dans des lieux neutres auxquels tout le monde puisse avoir accès.

Jacques IBERT

Pensons aussi à l'action des pouvoirs publics au niveau local. Par exemple pour l'application de la loi sur l'air, il faudra élaborer des plans régionaux de la qualité de l'air, il faudra élaborer des plans particuliers de protection de l'atmosphère au niveau des agglomérations, et au niveau régional. Il y aura des enquêtes publiques. Tout le monde sera consulté. Il y aura expertise et contre-expertise. C'est au niveau régional ou au niveau de l'agglomération que l'on pourra faire l'apprentissage de la démocratie, qui ouvre les portes aux représentants syndicaux aux associations de protection de l'environnement, enfin à toutes les personnes intéressées. Donc je crois que c'est à l'échelle locale qu'on apprendra à travailler ensemble, et j'espère que cela remontera au niveau national.

Hubert ISNARD

Les ministères s'entourent d'organes d'expertise tels que le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France, le Conseil Supérieur de Prévention des risques professionnels ou, plus récemment le Comité de la Prévention et de la Précaution. Qu'attendent-ils exactement de ces organismes ? Quel est le type d'expertise qu'on attend d'eux ? Comment se situe cette demande d'expertise dans le processus de gestion et de décision ? Quelles sont, par rapport à un mode de fonctionnement ancien de l'expertise individuelle, aujourd'hui caduc, les méthodes de travail que l'administration centrale attend de ces organismes de telle façon qu'ils apportent une validité scientifique suffisante ? Une dernière question : ces organismes fonctionnent sur la base du volontariat, sans autres moyens que ceux que chacun des experts peut trouver au sein de sa propre institution ou dans les réseaux qu'il est capable de mobiliser. Quelle est donc la place de ces organismes d'expertise par rapport à des capacités d'expertise existant dans des institutions, par exemple l'INERIS, le Réseau National de Santé Publique, ou d'autres ?

Yves COQUIN

L'expertise au sein d'une administration est effectivement un problème fondamental. Il vient d'être posé dans des termes tout à fait pertinents. Qu'est-ce qu'on attend d'un expert ? On attend d'un expert qu'il dise, par exemple en ce qui concerne un produit, si celui-ci répond bien à un certain nombre de recommandations, de normes, et si le promoteur du produit apporte les preuves pertinentes et suffisantes qu'il répond bien à ces prescriptions. Dans d'autres domaines que celui des produits, on demande à un expert de se prononcer, c'est à dire d'émettre une opinion sur un risque. C'est là que l'expert ne peut pas être seul. Il faut qu'il y ait une sorte de convergence d'avis, résul-

tant d'une discussion. Il se peut que s'expriment des positions divergentes. Il est aussi indispensable que les pouvoirs publics puissent écouter et tenir compte du pourquoi et du comment de ces positions divergentes, car c'est souvent l'expert qui prend position contre l'avis général qui se révèle avoir la clairvoyance la plus grande à moyen ou long terme. Dans la formulation des questions posées aux experts, les pouvoirs publics, les administrations ont un rôle fondamental à jouer. Sinon les experts vont avoir tendance à voir les choses à l'aune de leur spécialité, de leur propre centre d'intérêt, de leurs thèmes de recherche. Il est donc de la responsabilité des pouvoirs publics de savoir cadrer un débat d'experts et de poser les questions pertinentes en termes de santé publique, en l'occurrence, puisqu'on parle de risques sanitaires. Je crois également qu'il faut absolument faire intervenir dans cette expertise des représentants de la société civile. Parce que les experts ne sont pas capables d'exprimer un point de vue de citoyen, on demande aux représentants de la société civile qui participent à des commissions d'experts de poser les questions que se posent légitimement les gens dans une société. J'insiste beaucoup sur cet aspect. Même sur des questions très pointues, en particulier sur des questions d'expertise de médicaments, la Food and Drug Administration aux Etats-Unis a introduit dans certains groupes d'experts des représentants d'associations de malades depuis l'été 1995. Je voudrais donc arriver à introduire non pas des associations de malades, mais des représentants de la société civile dans les sections du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France.

S'agissant enfin du bénévolat, ne laissons pas croire que les experts sont des gens taillables et corvéables à merci, même si c'est vrai. Ils sont quand même défrayés de leurs frais de déplacement !... Mais c'est vrai que l'on ne rémunère pas le temps passé, ou de façon tellement symbolique que c'est dérisoire. Faut-il payer un expert ? J'en suis moins sûr. Je pense qu'il faut que dans une société, les gens, qu'ils soient du secteur public ou du secteur privé – les sociétés privées doivent également comprendre cela – qui ont acquis une connaissance dans leur domaine, doivent à la société de partager cette connaissance, de la mettre en commun, sous réserve bien entendu, des aspects de confidentialité. Reconnaissons aussi que si les experts participent si facilement à des commissions et des réunions intéressantes, c'est parce qu'ils en tirent un profit fantastique. Le fait d'examiner des questions telles qu'elles ne sont pas posées habituellement en termes académiques ou en termes de laboratoires de recherche, est une perspective extraordinairement enrichissante. En revanche, le drame dans certains domaines où se manifeste l'insuffisance d'experts, c'est que les autorités universitaires, les instances académiques, qui attribuent des crédits et qui distinguent des individus en termes d'évolution de carrière, ne tiennent absolument pas compte de la part que les experts peuvent prendre dans la réflexion de Santé publique. La Société Française de Santé Publique pourrait s'atteler à faire en sorte que ce rôle des experts soit mieux reconnu dans les universités et dans les organismes nationaux de recherche.

Conclusions : des risques balisés, des décisions éclairées

Denis ZMIROU, *Président de la SFSP*

Quels enseignements majeurs pouvons-nous tirer de ces quatre demi-journées ?

D'abord, pour les organisateurs, reconnaissons la démesure de l'ambition : vouloir rassembler en un temps si limité des communications sur les méthodologies scientifiques, des exposés sur les enjeux sanitaires, des débats sur les pratiques professionnelles... Cette profusion peut donner l'impression de confusion ou d'une telle complexité, voire, souvent, d'une telle incertitude que les objectifs que nous nous étions assignés en préparant cette manifestation étaient sans doute inatteignables.

Cette impression peut être trompeuse. Il faut en effet laisser décanter cette masse importante d'informations de différents ordres que nous avons réunies. Nous verrons alors qu'il n'était pas inutile de recueillir les points de vue, les expériences, de chercheurs issus de disciplines aussi variées, de représentants des différents services de l'Etat et d'organisations internationales ou supranationales qui ont la responsabilité de fixer des objectifs de qualité du milieu (abusivement appelées « normes »), de professionnels chargés de la surveillance de la qualité de ces milieux (travail, environnement général – air, eau – qualité de l'alimentation), et de responsables des secteurs industriels concernés.

Nous avons tous, sans doute, beaucoup appris lors de la session d'hier matin sur les approches scientifiques utilisées pour caractériser le danger, la nocivité intrinsèque des agents, produits et organismes, et pour décrire ou modéliser les fonctions dose-réponse applicables à l'homme aux niveaux d'exposition rencontrés dans notre environnement. Mais, c'est la loi du genre, et c'est leur métier, les chercheurs aiment à souligner les lacunes, les incertitudes, en donnant parfois l'impression que plus ils cherchent, plus ils ouvrent de nouveaux espaces de l'inconnu.

Il y a eu clairement un appel à mobiliser plus de moyens pour produire de la connaissance. Mais cette recherche doit être dynamisée selon un fil directeur. L'approche de l'évaluation de risque que nous nous sommes évertués à défendre et illustrer a bien, à cet égard, deux vertus, parmi d'autres :

- Elle permet de dynamiser l'effort de recherche amont en ce qu'elle fait apparaître les lacunes à combler dans la chaîne de connaissances nécessaires à la caractérisation des risques. Qu'il s'agisse des travaux fondamentaux sur les mécanismes de toxicité ou de réparation ou sur les marqueurs précoces

de l'agression. Qu'il s'agisse des travaux – c'est un véritable champ de recherche bien mis en évidence au cours de ces journées – sur les conditions d'extrapolation des modèles animaux à l'homme ou des hautes expositions vers les faibles expositions environnementales, en incorporant des données relatives à des facteurs de susceptibilité. Qu'il s'agisse de domaines de recherche, trop longtemps négligés, sur les conditions de l'exposition, dans leurs acceptations qualitatives (comment, qui ?) et quantitatives... Ces activités de recherche gagneront à être sous-tendues explicitement par leur contribution à cette démarche d'évaluation des risques. Il faut dès lors en tirer les conséquences sur la manière dont les organismes de recherche et les procédures mises en place par les ministères concernés, pour promouvoir la recherche dans ces domaines – notamment les appels d'offre de recherche – pilotent, pour ne pas dire canalisent cet effort.

- La deuxième vertu est que, de manière explicite, cette démarche annonce les hypothèses de simplification, voire de substitution aux données manquantes – les fameuses « default assumptions » – ou encore les critères qui servent à caractériser le risque (choix des modèles animaux, choix des populations sensibles sur lesquelles on évalue l'impact potentiel ou virtuel, choix des scénarios d'expositions, etc.). Or, ces hypothèses et ces critères sont des éléments clés – on l'a vu par exemple pour la dioxine – qui rendent intelligibles et utilisables ces données scientifiques en terme de décision et d'action. Là aussi, il convient de tirer les conséquences de ce constat : les différentes instances consultatives nationales chargées de conseiller les pouvoirs publics dans différents domaines (substances nouvelles, alimentation, qualité de l'eau, risques professionnels), mais également, au niveau local – les Conseils départementaux d'hygiène, lieux importants de gestion des risques au niveau territorial – devraient être invités à formuler leurs recommandations sur la base de l'évaluation des risques.

Il apparaît, dans ces conditions que manque en France un espace – faut-il dire une instance ? – qui assure le rôle de pilotage de cette recherche, qui contribue à structurer et à adapter, selon des questions spécifiques posées, les procédures d'évaluation des risques. Une telle instance ne doit plus être contrainte par les rigidités des découpages institutionnels : « toi c'est l'eau, moi c'est l'air, lui c'est ce qu'on mange » (et j'en passe : lui encore c'est là où l'on passe, quand on a un travail, 8h/jour). L'Etat aura-t-il la volonté, saura-t-il se hisser au-dessus des querelles et des compétitions administratives qui le brident, pour offrir cette capacité de recherche et d'expertise intégrée qui fait tant défaut, et qu'attendent non seulement les chercheurs mais aussi les responsables locaux et les acteurs économiques ? C'est, ce me semble, un des appels les plus pressants de ces journées.

Dans cet esprit, évitons de nous épuiser en France à tenter de tout redécouvrir. Cet effort de recherche est international. Il importe, en structurant l'expertise nationale dans ces domaines, de l'articuler au sein de réseaux européens. Un autre rôle de cette instance suggérée plus haut pourrait être de faciliter l'instauration de ces liens, notamment en assistant les équipes françaises dans la présentation de projets auprès de l'Union européenne où nous sommes trop peu présents. Les intervenants de cette table-ronde ont témoigné de ce que c'était aussi un enjeu économique majeur.

Cet effort de recherche, d'expertise, aussi indispensable soit-il, n'affranchit pas, bien entendu, les responsables politiques du devoir d'arbitrage. Il ne fait que préparer le processus décisionnel de gestion des risques. Il en réduit cependant la part d'arbitraire ou de « négocié dans les alcôves » selon l'expression d'un représentant syndical qui nous a rappelé que les normes d'environnement professionnel étaient bien souvent le résultat de négociations difficiles où la science ne comptait que pour une petite partie dans la position du curseur. Or – faut-il le rappeler ? – bien souvent, faute de valeurs de référence pour la qualité de l'air ambiant, ces « normes professionnelles » sont appliquées avec des facteurs d'abattement dont l'arbitraire n'a pas grand chose à envier à celui qui, parfois, a conduit à les établir.

Il demeure donc cette responsabilité régaliennne de l'arbitrage et de la décision finale. Là, les données scientifiques ne sont qu'un parmi d'autres types de considérations prises en compte pour définir les priorités ou pour arrêter quel niveau de sécurité est jugé atteignable et souhaitable, quels segments de la population sont menacés ou à protéger, quelles mesures de réduction ou de compensation sont à mettre en œuvre. Quitte à choquer certains, je dirais que cela est normal. Ce qui l'est moins, et ce qui est moins accepté, c'est que les critères de ce choix restent obscurs.

Faut-il, dans ces conditions, continuer à raisonner et à décider en fonction de seuils ou de « normes de qualité du milieu » censées assurer la totale sécurité ? Le débat a fait apparaître que dans une population humaine extraordinairement composite, il était sans doute illusoire – pour ne pas dire abusif – de déclarer protéger tout le monde contre toute nuisance ou risque. Il faut avoir le courage d'expliquer cela aussi. C'est là une tâche de longue haleine, c'est une tâche de pédagogie à l'égard tant des décideurs que des citoyens. Doit-on en effet, se cramponner à ce paradigme discutable en prenant le risque de tenir un discours que le progrès des connaissances scientifiques peut demain dévoiler comme vain ou erroné ? Le crédit des décideurs, et donc la confiance que le corps social peut avoir dans les décisions, j'allais dire leur acceptabilité, tient plus dans leur aptitude à expliciter les critères de choix, à un moment donné, en assurant que, quand l'évidence scientifique et les solutions disponibles auront suffisamment évolué, il en sera tenu compte pour réévaluer les décisions.

C'est là que le principe de précaution prend tout son sens. Qui juge ? Comment juge-t-on que les données ont « suffisamment » évolué pour qu'elles justifient une reconsidération des décisions ou des non-décisions ? Ne faut-il pas là aussi, l'instauration d'un lieu de vigilance et de conseil pour assurer cette veille scientifique et alimenter le débat public sur la réalité, l'ampleur et l'acceptabilité des risques ? Par touches, les pouvoirs publics avancent dans cette direction. Disons qu'ils donnent l'impression de le faire de manière peu coordonnée, si ce n'est hésitante. Peut-être aussi les milieux scientifiques n'ont-ils pas, à leurs yeux, fait suffisamment la preuve qu'ils étaient prêts à se « mouiller » pour éclairer cette voie. Disons donc que nous sommes d'accord avec nos invités de ce matin et reconnaissons que cet effort pédagogique s'adresse aussi aux scientifiques et experts.

Voici, Mesdames et Messieurs, quelques enseignements qui, me semble-t-il, se dégagent de ces journées. Il me reste à vous remercier d'avoir été nombreux à y participer, de l'avoir nourri de vos commentaires et questions. Merci aussi, bien sûr, à tous les intervenants.

La SFSP se doit de valoriser ces apports en publiant les actes de ces travaux. Avec André CIOLELLA et la Commission Santé-Environnement de la SFSP, nous aurons à cœur d'intégrer ce qui a pu être dit, y compris aujourd'hui, pour parfaire notre réflexion et préciser nos propositions.

Abréviations

ACGIH	American Conference of Governmental Industrial Hygienists
ADEME	Agence de l'Environnement et de la Maîtrise de l'Energie
AEN	Agence de l'Energie Nucléaire
AIEA	Agence Internationale de l'Energie Atomique
ALARA	As Low as Reasonably Achievable
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease and Registry
BAPE	Bureau d'Audiences Publiques sur l'Environnement
BEIR	Biological Effects of Ionising Radiations
BIT	Bureau International du Travail
BMD	Bench Mark Dose = Goje Repère
CCE	Commission Communautés Européennes
CDC	Centers for Disease Control
CE	Communauté Européenne
CEA	Commissariat à l'Energie Atomique
CECOS	Centre d'Etude et de Conservation des Œufs et du Sperme humains
CFS	Conseil Fédéral Suisse
CHSCT	Comité Hygiène Sécurité Conditions de Travail
CIPR	Commission International de Protection Radiologique
CIRC	Centre International de Recherche sur le Cancer
CNRS	Centre National de la Recherche Scientifique
CPSC	Consumers Products Safety Commission
DCCRF	Direction de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes
DDASS	Direction départementale des affaires sanitaires et sociales
DDE	Direction départementale de l'équipement
DDREF	Dose and Dose-Rate Effectiveness Factor
DDTE	Direction départementale du Travail et de l'Emploi
DESS	Diplômé d'Etudes Supérieures Spécialisées
DGS	Direction générale de la santé
DHT	Dose Hebdomadaire Tolérable
DJT	Dose Journalière Tolérable
DMEQ	Dose Minimale entraînant un Effet Observé
DMI	Dose Minimale Infectante
DNA	Desoxy Ribonucleic Acid

DOD	Department of Defense
DOE	Department of Energy
DRASS	Direction régionale des affaires sanitaires et sociales
DRT	Direction des Relations du Travail
DSEO	Dose Sans Effet Observé
DSV	Direction des Services Vétérinaires
ECH	Environmental Health Criteria
EINECS	European inventory of existing commercial substances
ENSP	Ecole nationale de santé publique
EPA	Environmental Protection Agency
EQR	Evaluation Quantitative du Risque
ERU	Excès de Risque Unitaire
ESB	Encephalopathy Spongiform Bovine
FAO	Food and Agriculture Organization
FDA	Food et drug administration
GATT	General Agreements on Tariffs and Trade Accord Général sur les Tarifs Douaniers et le Commerce
GRIDEC	Groupe de recherche interdisciplinaire sur les déchets
HACCP	Hazard Analysis Critical Control Point Analyse Critique, Points critiques pour leur maîtrise
HAPC	Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques Chlorés
HCSP	Haut Comité de Santé Publique
HSE	Health and Safety Executive
IARC	International agency on research on cancer
ICRP	International Commission on Radiological Protection
IFREMER	Institut Français de Recherche sur la Mer
IGREF	Ingénieur du Génie Rural des Eaux et des Forêts
IGS	Ingénieur du Génie Sanitaire
ILO	International labour organization (voir BIT)
INERIS	Institut National de l'Environnement industriel et des Risques
INRA	Institut National de Recherche Agronomique
INSEE	Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
IPCS	International Programme on Chemical Safety
IPSN	Institut de Protection et de Sécurité Nucléaire
IRIS	Intergated Risk Information System
IRLG	Interagency Regulatory Liaison Group
JECFA	Joint Expert Committee on Food Additives

LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level (voir DMEO)
MFO	Mixed Function Oxidase
MISP	Médecins Inspecteur de Santé Publique
MOE	Margin of Exposure
MSA	Mutualité Sociale Agricole
NAS	National Academy of Sciences
NCAB	National Cancer Advisory Board
NCI	National Cancer Institute
NHEXAS	National Human Exposure Assessment Survey
NIEHS	National Institute of Environmental Health Services
NIH	National Institute of Health
NOAEL	No Observed Effect Level (voir DSEO)
NRC	National Research Council
NTP	National Toxicology Programme
OCDE	Organisation de Coopération et de Développement Economique
OEHHA	Office of Environmental Health Hazard and Assessment
OIT	Organisation Internationale du Travail
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OPRI	Office de Protection contre les Rayons Ionisants
OSHA	Occupational Safety and Health Administration
PCB	Polychlorobiphényles
PCDD	Polychlorodibenzodioxines
PCDF	Polychlorodibenzofuranes
PCR	Polymerase Chain Reaction
RNSP	Réseau National de santé Publique
SEM	Service des Etudes Médicales
SFSP	Société française de santé publique
SMR	Standard Mortality Ratio
TCDD	Tétrachlorodibenzodioxine
TEAM	Total Exposure Assessment Methodology
UFR	Unité de Formation et de Recherche
UIOM	Unité d'Incinération des Ordures Ménagères
UNEP	United nations environment programme
UNSCEAR	United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation
US	United States
USDA	United States Department of Agriculture
VLE	Valeur Limite d'Exposition
WHO	World Health Organization (voir OMS)

