



ACADEMIE NATIONALE DE PHARMACIE

SANTE PUBLIQUE - MEDICAMENT - PRODUITS DE SANTE - BIOLOGIE - SANTE ET ENVIRONNEMENT

Fondée le 3 août 1803 sous le nom de Société de Pharmacie de Paris

Reconnue d'utilité publique le 5 octobre 1877

Compte-rendu de la séance thématique « Évaluation des expositions dans le champ santé-environnement Progrès et besoins en expologie professionnelle »

Mercredi 22 octobre 2014 à 14 h 00

Accueil par Jean-Pierre FOUCHER, Président de l'Académie nationale de Pharmacie.

"La santé environnementale est un enjeu important pour le corps médical, les spécialistes de l'environnement, les décideurs et l'ensemble de la société qui s'interrogent de plus en plus sur les relations entre environnement et pathologies. Il est donc important de pouvoir évaluer l'exposition humaine aux polluants, que ce soit par différents milieux (air, eau, sols) ou divers aliments. L'estimation de cette exposition peut se faire à l'échelle collective ou à l'échelle individuelle.

Au cours de précédentes séances (air, eau, aliments), nous avons fait le point sur ces expositions. Aujourd'hui, nous abordons l'expologie professionnelle.

Cette séance est organisée en collaboration avec le Conservatoire National des Arts et Métiers. Je remercie William DAB, titulaire de la chaire « Hygiène et Sécurité » au CNAM et Isabelle MOMAS qui ont élaboré le programme.

Merci également au directeur scientifique de l'Anses et au directeur général de l'INRS qui participeront à nos débats."

Introduction générale par Isabelle MOMAS, membre de l'Académie nationale de Pharmacie.

L'évaluation des expositions est un enjeu majeur dans le champ santé-environnement pour quatre aspects : l'épidémiologie, l'évaluation et la gestion des risques, la définition de priorités d'action et l'évaluation de l'efficacité des actions D'où son importance en "expologie", la science des expositions.

Cette séance suit l'actualité politique et doit déboucher sur des recommandations pour la préparation du 3^{ème} Plan national Santé Travail. Isabelle MOMAS retrace l'historique de la science des expositions, depuis les premières études des expositions au lieu de travail comme sources de maladies professionnelles en 1920, l'apparition de la métrologie environnementale (dosage des polluants dans les milieux) et l'évaluation de l'exposition personnelle totale aux polluants ambiants par des mesurages externes des polluants dans les années 1970, la définition de marqueurs internes d'exposition dans les années 1980, puis le développement de modèles de prédiction des niveaux d'exposition dans les années 2000, jusqu'à la notion d'exposome de Wild, défini comme le complément environnemental au génome. L'exposome, c'est l'histoire de toutes les expositions tout au long de la vie, aux sources externes (pollution, radiations, alimentation) et à tous les processus endogènes (inflammation, infection, microbiome). Sa connaissance doit permettre d'identifier puis de réduire, voire d'éliminer les expositions dangereuses.

La science des expositions est un champ multidisciplinaire qui nécessite de nombreuses compétences et fait appel à des analystes, des biologistes, des toxicologues, des épidémiologistes, des statisticiens/modélisateurs, des médecins du travail, des hygiénistes et des "préventeurs".

La séance est organisée en deux sessions : la première dresse un état des lieux de l'évaluation des expositions professionnelles, la seconde présente les approches d'évaluation des expositions professionnelles.

SESSION 1 : ÉTATS DES LIEUX

Co-modérateurs : William DAB, titulaire de la Chaire « Hygiène et Sécurité » du CNAM
Gérard LASFARGUES, Directeur scientifique - Anses

William DAB salue l'ouverture d'esprit de l'Académie nationale de Pharmacie qui s'intéresse à l'expologie professionnelle. L'objectif de cette séance est concret : apporter une contribution utile au futur Plan national Santé Travail, la surveillance des expositions est un facteur clé pour être efficace. Cela nécessite une vision globale de l'exposition aux polluants dans le monde du travail, intégrée et suivie, pour apporter des améliorations sanitaires. C'est pourquoi des recommandations seront proposées. Puisque le domaine Santé-Travail est entièrement dominé par le Droit, il est important de rappeler d'abord le dispositif réglementaire.

Gérard LASFARGUES, précise que l'expologie au travail et l'expologie de façon générale sont une préoccupation de l'Anses et que mesurer l'exposition à des polluants, les nanomatériaux par exemple, puis établir un lien avec les risques encourus, nécessite une collaboration étroite entre spécialistes. La pluridisciplinarité est indispensable pour maîtriser les risques émergents.

« **Dispositif réglementaire** ». Sophie BARON, Chef du Bureau de la politique et des acteurs de la Prévention. Direction générale du Travail.

La traçabilité des expositions aux risques professionnels comprend une dimension collective et une dimension individuelle. La première désigne des systèmes d'enregistrement et bases de données visant à fournir des données scientifiques et techniques sur les expositions, les risques, les répercussions négatives sur la santé et leur contrôle dans un environnement professionnel. La seconde consiste à retracer les expositions subies par un même travailleur, dont les effets peuvent s'avérer parfois largement différés. C'est alors une composante de la politique de prévention conduite par l'employeur, un outil pour le suivi médical de l'état de santé et un vecteur d'ouverture de droits pour le travailleur et enfin un support pour le développement des connaissances en épidémiologie. Si les réformes issues des lois du 9 novembre 2010 et du 20 janvier 2014 lui ont apporté des simplifications importantes, la traçabilité des expositions aux risques professionnels demeure une démarche exigeante qui incombe au médecin du travail et au service de santé au travail avec la fiche d'entreprise (art. R. 4624-37) et le dossier médical de santé au travail (art. L. 4624-2), mais également très largement à l'employeur avec :

- le document unique d'évaluation des risques (art. R. 4121-1) ;
- la fiche de prévention des expositions (art. L. 4161-1) ;
- la fiche d'exposition pour les travailleurs réalisant des activités de confinement et de retrait de l'amiante ou des activités et interventions sur des matériaux ou appareils susceptibles de libérer des fibres d'amiante (art. R. 4412-120) ;
- la fiche de sécurité pour les travailleurs réalisant des interventions ou des travaux en milieu hyperbare (art. R. 4461-13) ;
- la fiche d'exposition pour les travailleurs exposés aux rayonnements ionisants (article R.4451-57 du code du travail) ;
- la notice de poste de travail établie pour chaque poste exposant à des agents chimiques dangereux (art. R. 4412-39).

« **Bases de données en évaluation des expositions professionnelles - Exemple, la base de données EVALUTIL** ». Mounia EL YAMANI, Responsable de l'unité évaluation des expositions professionnelles. Institut de Veille Sanitaire, Département « Santé Travail ».

L'évaluation des expositions professionnelles est un aspect central en épidémiologie des risques professionnels. Par ailleurs, la connaissance de l'exposition individuelle de travailleurs est un besoin quotidien pour des publics diversifiés concernés par la prévention ou la réparation des maladies professionnelles (médecins du travail, préventeurs en santé et sécurité au travail, médecins généralistes, associations de défense de victimes, etc.). Dans le cadre des études épidémiologiques et de la réparation des pathologies au titre des maladies professionnelles, l'évaluation rétrospective des expositions est essentielle, même chez les retraités, alors que pour la prévention, c'est l'évaluation instantanée des expositions qui est pertinente.

Le Département Santé Travail de l'InVS et ses partenaires ont mis en place un programme important de développement de divers outils d'aide à l'évaluation des expositions professionnelles concernant des nuisances variées :

- des matrices emplois-expositions (MEE) : tableaux donnant une évaluation de l'exposition à une nuisance (différents indices en colonne) pour un emploi donné (en lignes) et une période donnée; ce sont les programmes Matgéné et Sumex2 ;
- des bases de données documentaires : données descriptives et métrologiques de situations d'exposition spécifiques des fibres (amiante, FMA) et des particules ultrafines ;
- des outils d'aide au codage des emplois permettant d'optimiser le codage des intitulés de professions et/ou de secteurs d'activité (CAPS) et la correspondance entre nomenclatures (Transcodage).

Exp-Pro, <http://exppro.invs.sante.fr/> est un portail spécifique de l'évaluation des expositions professionnelles qui met à disposition de tout public, différents outils d'aide à l'évaluation des expositions professionnelles dont des matrices emplois-expositions fournissant, pour un emploi et une période donnés, des indices d'exposition (ex : probabilité, niveau d'exposition...) à une ou plusieurs nuisances.

La présentation s'est focalisée sur la base de données EVALUTIL. Cette base de données est constituée de plusieurs bases documentaires regroupant des données descriptives et métrologiques d'expositions professionnelles aux fibres (amiante, fibres minérales artificielles) et plus récemment aux particules de taille nanométrique. Ces dernières soulèvent actuellement de nombreuses questions quant aux expositions mal connues, susceptibles d'être à l'origine d'effets néfastes pour la santé. Des exemples concrets d'extraction d'EVALUTIL ont été présentés.

EVALUTIL est un outil pour les acteurs de la santé et de la prévention, une aide précieuse à la décision pour les médecins du travail et les hygiénistes industriels quant à la surveillance des travailleurs exposés ou ayant été exposés, et à la prévention des risques d'exposition. Il existe une version anglaise des données et du site (site EU-OSHA). Mais EVALUTIL présente des limites : les informations sont tirées de diverses sources comme rapports des hygiénistes industriels, monographies, études épidémiologiques dont certaines donnent des résultats agrégés, d'autres présentent une petite série d'échantillons liés à des situations très spécifiques, les informations utiles pour l'interprétation de ces données sont lacunaires (conditions de ventilation, outils utilisés, degré d'usure des matériaux, distance de la source) et certaines sources utilisent des méthodes d'échantillonnage et de mesure qui ne correspondent pas aux méthodes de référence. Cette disparité dans le contenu constitue un obstacle au traitement statistique satisfaisant de ces données. Se pose également la question de la représentativité des données. En effet, d'une part, les données sont issues de publications et peuvent ne pas être représentatives de la situation dans une profession ou un secteur d'activités, d'autre part, la variabilité inter et intra-individuelle des niveaux d'exposition pour la même situation de travail, bien connue en hygiène industrielle, est difficile à évaluer.

QUESTIONS/REPONSES/COMMENTAIRES :

La discussion est lancée par le Dr Mounia HOCINE, *méthodologiste, Groupe d'échange des préventeurs inter-entreprises, CNAM* et Odile WOJCIECHOWSKI, *Hygiéniste, Sanofi*.

Mounia HOCINE (Q) : Dans la base de données que vous nous avez présentée, ce sont des données bibliographiques et vous avez souligné de nombreux manques. Avez-vous un rôle à jouer pour faire des suggestions ou des recommandations et quel est le rôle de l'Isped ?

Mounia EL YAMANI (R) : *Je rappelle que c'est un travail conjoint de l'InVS et de l'Université Bordeaux-2. La coordination générale du programme est assurée par l'InVS. La responsabilité scientifique est partagée avec l'Isped (ndlr : Institut de santé publique, d'épidémiologie et de développement) de l'Université de Bordeaux. La base de données est entretenue par des hygiénistes industriels. Évidemment, elle n'est pas parfaite car elle ne repose que sur des données publiées, ce qui n'est pas suffisant. Pour pallier ce manque, un des moyens est de partir des données françaises et comparer à des bases de données telles que Scola qui recense toutes les données de métrologies obtenues sur le terrain.*

Mounia HOCINE (Q) : Quel est le rôle de l'InVS notamment pour recenser les méthodes et donner des recommandations pour rendre les pratiques uniformes ?

Mounia EL YAMANI (R) : *L'InVS assure la coordination. Tout ce qui est échantillonnage est très bien cadré en France ; de même, les valeurs réglementaires et la méthode de métrologie sont bien balisées pour l'amiante et les fibres minérales artificielles ; par exemple, les valeurs limites d'exposition professionnelle*

aux cancérogènes sont bien définies. Mais pour les particules nanométriques, il n'existe pas encore de métrologie.

Mounia HOCINE (Q) : Les fiches de traçabilité d'exposition individuelle sont-elles un peu personnalisables ?

Odile WOJCIECHOWSKI (R) : *Du point de vue de la réalité, la mise en œuvre rencontre de grandes difficultés: on fait beaucoup de papiers et une mise à jour annuelle de tous les documents, mais peu de prévention, même dans les grandes entreprises. La démarche de faire des évaluations individuelles et, ensuite, une extrapolation en données globalisées a du sens, car faire une métrologie précise sur toutes les nuisances demande du temps et de l'argent. Le but est d'agir le plus en amont et d'assurer une non-exposition ou au moins une exposition à un niveau acceptable, pour chaque type de poste de travail, et non de faire une métrologie systématique. Par rapport à votre base de données, si chez Sanofi il n'y a plus d'exposition à l'amiante, faire une étude rétrospective est intéressant mais délicat. Honnêtement, le mesurage précis des expositions et l'évaluation des postes de travail pour chaque type de nuisance est la partie la plus longue et la plus difficile car tout le monde ne maîtrise pas, pour toute nuisance, la façon de l'évaluer puis de proposer une réponse. On n'a pas non plus toutes les solutions qui vont satisfaire à ces obligations.*

William DAB (Q) : Dans une entreprise comme Sanofi, où en êtes-vous ? Avez-vous une vision globale des expositions ? Avez-vous une cartographie par poste de travail ?

Odile WOJCIECHOWSKI (R) : *Nous n'avons pas une cartographie consolidée, mais c'est un objectif du groupe au niveau de chaque entité pour mettre en place une prévention.*

Gérard LASFARGUES (commentaires) : Au sujet des facteurs de pénibilité et des risques encourus, le premier enjeu est de mettre en cohérence la traçabilité des expositions et plus largement des risques professionnels et les facteurs de pénibilité. Aujourd'hui, certains facteurs de risques (travail de nuit, travail posté) ne sont pas pris en compte dans les documents et rien n'est fait pour leur prévention. Mais il faut faire attention à ne pas tracer et évaluer seulement ce qui est au-dessus des seuils. Le deuxième enjeu est de rendre cohérente la culture des différents acteurs pour obtenir une cohérence des évaluations qui font appel à une pluridisciplinarité. Enfin, un troisième enjeu est celui des bases de données sur les usages et les filières et, derrière, les bases de données sur les éléments de santé de l'Assurance Maladie pour en tirer les informations adéquates sur les risques professionnels et leur prévention ciblée. Il faut savoir sortir des bases de données des informations pertinentes en matière de santé travail et, à ce titre, les méthodes statistiques sont un enjeu important.

Yvette POURCELOT (Q) : Quelle est la définition précise de "préventeur" dans une entreprise ? Quelle est la "qualification" de ce préventeur ?

William DAB (R) : *Il n'y a pas de définition légale de la profession de « préventeur », qui n'existe pas au Royaume-Uni et aux Etats-Unis, contrairement à l'hygiéniste. Actuellement, nous avons changé de modèle : il ne suffit pas que les travailleurs aient des visites auprès du médecin du travail de leur entreprise, mais il faut des gens sur le terrain. D'où cette notion d'Intervenant en Prévention des Risques Professionnels ou IPRP, profession mal définie. L'IPRP doit être enregistré auprès de la DIRECCTE (direction régionale des entreprises, de la concurrence, de la consommation du travail et de l'emploi) depuis le 1^{er} juillet 2012. L'IPRP doit disposer de compétences dans le domaine de la prévention des risques professionnels et de l'amélioration des conditions de travail, et d'un diplôme ou d'une expérience comme défini dans l'article D. 4644-6 du code du travail. Le préventeur est défini comme toute personne qui s'intéresse aux règles de prévention et aux mesures mises en place sur le terrain.*

SESSION 2 : APPROCHES D'ÉVALUATION DES EXPOSITIONS PROFESSIONNELLES

Co-modérateurs : **Gérard LASFARGUES**, *Directeur scientifique - Anses*
Stéphane PIMBERT, *Directeur général de l'Institut national de recherche et de sécurité (INRS)*

Stéphane PIMBERT présente l'INRS qui a été créé devant le constat d'un nombre important d'accidents dans les usines de l'industrie lourde. Il emploie environ 200 personnes. Un tiers de son activité actuelle concerne l'industrie chimique, avec un paradoxe : il n'existe pratiquement pas de maladies professionnelles reconnues par la CNAM dans ce domaine, à part pour l'amiante.

« *Mesure de l'exposition professionnelle par prélèvement et analyse de l'air des lieux de travail* ». Raymond VINCENT, *Chargé de mission. Direction des Applications. INRS, Centre de Lorraine.*

Raymond VINCENT indique que mesurer les concentrations de substances chimiques dans l'air des lieux de travail est principalement destiné à protéger la santé des travailleurs exposés en ne tenant compte que de la voie d'exposition par inhalation. Ces mesures peuvent avoir des objectifs différents : contrôler l'efficacité de la ventilation locale au lieu de travail, détecter la présence d'agents chimiques dans l'air des lieux de travail ou contrôler l'exposition des travailleurs en comparaison à des valeurs de référence, dont les valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP). Les VLEP sont destinées à protéger de l'apparition d'effets irréversibles sur la santé des travailleurs exposés ; elles correspondent à des concentrations moyennes dans l'air durant une période de référence. La mesure de l'exposition fait appel à deux types de techniques : mesures directes et mesures indirectes. Les techniques de mesures utilisées dépendent de l'état physique des agents chimiques : poussières, fibres, fumées, gaz, vapeurs...

Plusieurs normes européennes et internationales définissent les exigences de performance des méthodes de prélèvement et d'analyse utilisées pour mesurer l'exposition professionnelle aux agents chimiques. Les données d'exposition sont des données relativement rares et utiles pour mener des évaluations de risque notamment. Il est donc impératif de les archiver avec des descripteurs d'exposition standardisés.

L'INRS gère actuellement deux bases de données. COLCHIC, créée en 1986, est alimentée par les mesures effectuées par les 8 laboratoires de chimie de la CRAMIF et des CARSAT (1 million de résultats pour environ 1000 agents chimiques). SCOLA, développée en 2006 à la demande de la DGT, permet d'archiver les résultats des contrôles réglementaires d'exposition réalisés par les organismes accrédités (270 000 résultats pour 150 agents chimiques).

Les perspectives sont de développer la formation dans le domaine de l'expologie professionnelle (organismes de contrôle), de réduire les VLEP, ce qui nécessite de disposer de méthodes sensibles, fiables et précises, de réduire les coûts liés à la mesure, d'améliorer la représentativité des mesures pour les groupes exposés et de développer l'archivage systématique des données d'exposition.

« *Approche directe par mesurage personnalisé de la dose externe et de la dose interne : le cas des hydrocarbures aromatiques polycycliques* ». Anne MAITRE, *Professeur en Médecine du Travail, Laboratoire Professionnelle et Environnementale du CHU de Grenoble, Équipe EPSP-TIMC (CNRS UMR 5525), Environnement et Prédiction de la Santé des Populations, Faculté de Médecine, Domaine de la Merci, La Tronche.*

Objectif : L'évaluation de l'exposition individuelle des populations est une des étapes de la méthode d'Évaluation des Risques Sanitaires qui s'impose réglementairement aux entreprises depuis 2001. Elle permet de définir les groupes de sujets, ou plutôt d'activités, à risques bien avant la survenue de la maladie ce qui en fait un outil de prévention primaire indispensable pour tous les acteurs de prévention.

Méthodes : L'expologie professionnelle nécessite la mise en place d'une stratégie de prélèvement précise et s'appuie sur 2 méthodes complémentaires : le mesurage de l'exposition atmosphérique (dose externe) qui consiste à piéger les polluants à l'aide de capteurs individuels portés par les opérateurs pendant leur activité de travail puis à quantifier la concentration de polluants collectée. Le mesurage de la dose interne passe par la surveillance biologique qui consiste à mesurer le polluant ou ses métabolites dans les liquides biologiques (principalement l'urine) des sujets exposés. La réalisation des prélèvements est toujours associée au recueil d'informations précises tant sur le sujet que sur son activité professionnelle (produit manipulé, tâche effectuée, moyens de protection...).

Résultats et discussion : Depuis plus de 10 ans, nous conduisons des projets de recherche afin de développer des indicateurs d'exposition aux mélanges d'hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) qui soient spécifiques et surtout suffisamment sensibles tant en milieu professionnel du fait de la diminution des expositions (changement de produits, de procédés, amélioration des conditions de travail) qu'en environnement général. Grâce au soutien des institutions (Anses, InVS) et au développement d'un réseau hôpital-entreprises, nous mettons en place avec les services de santé au travail des programmes de surveillance spatiale et temporelle des expositions individuelles. A travers des exemples, nous illustrerons l'intérêt et les limites de ces méthodes, les difficultés d'interprétation de dosages ponctuels, l'intérêt de la traçabilité collective et la nécessité de disposer de valeurs limites d'exposition professionnelle et de valeurs de référence en population générale.

Conclusion : Si la traçabilité individuelle permet assez facilement d'estimer les risques sanitaires d'un sujet, la traçabilité collective d'un groupe d'exposition homogène est plus complexe à mettre en œuvre car elle nécessite une stratégie de mesurage pertinente, une collecte standardisée et un codage des informations ainsi que la conduite d'une analyse statistique. Toutefois l'amélioration des connaissances des relations doses-effets, élément indispensable à la prévention primaire, passe par cette exigence d'autant plus que l'on s'intéresse à des doses de plus en plus faibles.

QUESTIONS/REPONSES/COMMENTAIRES :

Mounia HOCINE (Q) : Est-ce qu'un calcul de la taille de l'échantillon est fait, existe-t-il un seuil, un recueil spatio-temporel ? Existe-t-il un programme de contrôle qualité de l'échantillonnage (ressources humaines et matérielles) ? La proportion de la population exposée aux différents agents est-elle prise en compte dans l'élaboration d'un plan de prévention ?

Raymond VINCENT (R) : *On essaie de faire des études de filière, mais on est sur une problématique décisionnelle de gestion des risques et non dans la métrologie. Quant à la taille minimale de l'échantillon pour mesurer l'exposition, on a intérêt à multiplier les mesures, ce qui est fait par exemple pour les radiations ionisantes avec le port de badges. Nous avons recommandé de faire au minimum neuf mesures par groupe d'exposition homogène ou similaire, mais tout dépend de la représentativité de la mesure. Il y a en effet un risque pour le salarié si l'on sous-estime l'exposition, mais aussi pour l'employeur qui mettra en place des mesures pas forcément justifiées en cas de surestimation. Pour le contrôle qualité, c'est la problématique de formation du personnel. Les organismes qui font des contrôles d'exposition aux agents chimiques doivent avoir suivi une formation. L'INRS offre une formation avec des stages à deux volets, l'un sur les prélèvements et les analyses, l'autre sur l'analyse préalable aux mesures, la stratégie de prélèvement, la stratégie de validation des résultats, comment poser le schéma décisionnel, etc.*

Odile WOJCIECHOWSKI (commentaire) : Il existe des situations de travail où il y a peu de salariés sur un poste. S'il n'y a que deux salariés ayant le profil d'exposition par exemple, il faudrait faire 5 mesures au minimum et jusqu'à 10 mesures pour que ce soit représentatif.

Anne MAITRE (commentaire) : Neuf mesurages par groupe d'exposition similaire n'est pas faisable dans les entreprises. Il faut donc hiérarchiser les priorités et commencer par se placer dans les pires conditions : prendre le polluant le pire, la situation la pire et faire trois mesurages, puis analyser les résultats. Si tout est au-dessus des normes, ce n'est pas nécessaire de faire davantage de mesures. En fait, le nombre de mesurages n'est pas limité par la stratégie mais par le coût, et on fait au mieux !

Serge KIRKIACHARIAN (Q) : Ne pensez-vous pas qu'il serait plus opportun d'effectuer le dosage des hydrocarbures polycycliques les plus dangereux ou cancérigènes et non de la totalité des molécules ?

Anne MAITRE (R) : *C'est ce qui est fait en milieu professionnel. Ce qui est important, c'est d'essayer de comprendre. Actuellement, si l'on n'en mesure qu'un, c'est le BAP par exemple, car il est cancérigène, mais il y a d'autres substances moins cancérigènes et aussi des substances toxiques pas forcément cancérigènes. En plus, dans les mélanges de substances, il y a des interactions qui ne sont pas prises en compte dans le mesurage de chaque substance. Il faut donc séparer ce qui peut être fait en routine de ce qui est du domaine de la recherche et qui servira à faire remonter les informations.*

Raymond VINCENT (commentaire) : On développe justement des méthodes d'étude intégrant différentes molécules, comme pour l'exposition aux fumées de bitumes par exemple, dont la composition est très variable.

Pascale PANETIER (Q) : Par référence à d'autres matrices que l'air, la mise en œuvre de la méthode analytique donne accès à plusieurs HPA, n'est-ce pas le cas pour les dosages dans l'air ?

Anne MAITRE (R) : *Dans l'air, il existe deux phases, une gazeuse et une particulaire, ce qui oblige d'avoir deux supports donc deux analyses. Nous cherchons à être très sensibles, mais alors on ne peut analyser que peu de polluants. Oui, on peut doser plusieurs métabolites, par contre, cela va nécessiter du temps, de la purification, de la concentration puis des analyses. Donc cela a un coût. Si l'on veut analyser beaucoup de métabolites, on utilisera des méthodes analytiques peu sensibles. Au contraire, si un seul métabolite est recherché, il faudra un niveau de sensibilité très bas, mais alors on utilisera une méthode analytique spécifique de ce seul métabolite.*

« *Évaluation de l'exposition aux pesticides dans les études de santé* ». Isabelle BALDI, *Maître de Conférences en Médecine du Travail, Université de Bordeaux. Centre INSERM U897, Bordeaux.*

L'exposition professionnelle présente ou passée aux pesticides concerne en France une population très nombreuse, dépassant deux millions de personnes. Le nombre de personnes exposées dans des activités domestiques ou de loisir dépasse largement ce nombre. Dans ce contexte, la connaissance des effets de santé potentiels de ces expositions, même modérés, apparaît tout particulièrement importante d'un point de vue de santé publique. Plusieurs rapports d'expertise récents (INSERM, EFSA) ont conclu à des associations entre l'exposition aux pesticides et des effets de santé, notamment certains cancers, des maladies neurologiques ou des troubles de la reproduction. Ils ont également mis en lumière les limites concernant la mesure des expositions, un élément central dans l'estimation des risques sanitaires.

La mesure de l'exposition aux pesticides nécessite à la fois de bien caractériser la nature des substances auxquelles les utilisateurs ont été exposés mais aussi de pouvoir quantifier les expositions afin de déterminer des niveaux de risque en fonction des doses. Les difficultés sont particulièrement importantes dans le domaine des pesticides compte tenu de leur grande diversité, de l'hétérogénéité des activités et des pratiques professionnelles, de la fréquence des associations (de matières actives, d'adjuvants, d'impuretés, ...), de l'usage concomitant de plusieurs produits dans une même saison de traitement et d'un nombre encore plus grand au cours d'une vie professionnelle, des variations au cours du temps des produits disponibles sur le marché et de leurs préconisations, de la diversité des pratiques individuelles, de la méconnaissance des substances manipulées pour une partie des utilisateurs ou des personnes exposées, et enfin de l'absence de traçabilité ou d'archivage organisé des utilisations.

Malgré ces difficultés, des voies de progrès se dessinent dans les études récentes. De nouveaux outils de mesure de l'exposition se développent (matrices emplois exposition, algorithmes...) qui devraient permettre d'améliorer sensiblement la validité des études portant sur les effets chroniques des expositions aux pesticides et de calculer des risques pour des niveaux d'exposition plus précis et pour des molécules spécifiques. L'exposé illustre les méthodes et résultats obtenus grâce à certains de ces outils, tant dans les situations de traitement en champs que pour les personnes amenées à travailler au contact de surfaces traitées.

Des perspectives pour les études de santé : nécessité de recueillir l'historique des cultures et des tâches, nécessité de recueillir certains déterminants de l'exposition, possibilité d'utiliser des algorithmes pour modéliser l'exposition pendant une journée de travail en intégrant la durée de travail et des tâches au cours de la vie afin d'établir des relations dose-effet, possibilité de croiser avec des matrices emploi-exposition pour obtenir des index pour des pesticides spécifiques. Mais aussi : prendre en compte certaines périodes clés de la vie (petite enfance...), documenter les expositions de tous les types d'agriculture (élevage) et emplois hors agriculture, s'interroger sur les expositions en dehors de jours de traitement et de réentrée (rôle des contaminations du matériel, locaux...).

Pour conclure, les données de terrain sont essentielles à la connaissance, tant sur le versant quantitatif que qualitatif. Il y a un manque de données d'exposition de terrain dans le contexte français, mais il est possible de développer de nouveaux outils et de les valider. Enfin, il est possible d'améliorer la connaissance des effets en progressant sur la connaissance des expositions.

QUESTIONS/REPONSES/COMMENTAIRES :

Liliane GRANGEOT-KEROS (Q) : A-t-on une idée des effets à court terme des pesticides chez la femme enceinte (atteinte du fœtus) dans le cadre professionnel ?

Isabelle BALDI (R) : *Pour les effets à court terme, on a un peu plus de données que pour les effets à long terme. On a des modèles des effets à court terme par rapport aux circonstances d'intoxication accidentelle. Chez la femme enceinte, on n'a pas toujours de données de terrain chez l'humain. On a des données de toxicologie chez l'animal avant la mise sur le marché, mais très peu de données chez l'Homme après la mise sur le marché. Sur les effets à long terme, on a quelques données d'expositions professionnelles pendant la grossesse (leucémies, tumeurs cérébrales de l'enfant).*

Gérard LASFARGUES (commentaire) : C'est toute la problématique des substances chimiques reprotoxiques comme les perturbateurs neuroendocriniens. On a souvent seulement des données expérimentales mais peu de données chez l'Homme, car, par exemple, on a souvent des effets très divers et ubiquistes. Il faut arriver à mettre en place des systèmes de surveillance et de vigilance adaptés par rapport à ce type d'effets.

« **Le concept d'Exposome et ses implications** ». Robert BAROUKI, *Unité 1124 Inserm-Université Paris Descartes, UFR Biomédicale des Saints-Pères, Paris. Service de Biochimie Métabolomique et Protéomique, Hôpital Necker Enfants malades.*

Les pathologies humaines sont influencées d'une part par des facteurs génétiques, mais aussi pas l'action cumulée de différentes expositions. Le concept d'exposome représente l'influence des expositions et est donc complémentaire du génome. L'exposome est multidimensionnel. Il regroupe l'ensemble des expositions qu'elles soient physiques, chimiques, biologiques ou psychologiques et socio-économiques. Il vise à tenir compte des interactions entre différentes expositions. Il ne tient pas uniquement compte des facteurs d'exposition externes aux organismes, mais aussi aux facteurs internes qui englobent les valeurs internes des contaminants, les réactions endogènes, le microbiote, etc... Surtout, ce concept vise à englober les expositions vie entière (de la période fœtale à l'âge adulte), voire en amont (influence environnementale sur les gamètes). Cet objectif est très ambitieux et sa mise en application sera longue. Une première étape sera la compréhension des effets de mélanges de contaminants chimiques qui est développée dans l'exposé. Les premiers travaux permettent de tirer des leçons. Pour un mélange de composés ayant le même mécanisme d'action, considérer l'addition des doses (avec facteur d'équivalence toxique) et les implications en réglementation. Pour un mélange de composés ayant un mécanisme d'action différent, certains effets sont spécifiques du mélange, il existe des effets transcriptionnels et post-transcriptionnels et l'étude du transcriptome n'est pas suffisante.

QUESTIONS/REPONSES/COMMENTAIRES :

Christiane GARBAY (Q) : Les tests d'effets de mélanges de contaminants sur cellules ont été faits avec des molécules sans tenir compte de leur métabolisme.

Robert BAROUKI (R) : *Pour la dioxine par exemple, la dioxine n'est pas métabolisée et on est à des doses du nanomolaire, mais donc très supérieures à ce qui est dans l'environnement, mais effectivement, les résultats présentés sont obtenus dans des cellules qui ne métabolisent pas. Le métabolisme des substances d'un mélange pouvant changer les effets, il faut faire des études dans des cellules qui métabolisent.*

Pascale PANETIER (Q) : Les molécules peuvent agir par des voies différentes avec des métabolites différentes ?

Serge KIRKIACHARIAN (Q) : Quels perturbateurs endocriniens agissent sur les récepteurs des androgènes ?

Robert BAROUKI (R) : *A peu près tous sont des fongicides anti-androgènes, bien étudiés comme perturbateurs endocriniens.*

Conclusions - Recommandations.

par William DAB, *Directeur, École des Sciences industrielles et Technologies de l'information, CNAM*, et Isabelle MOMAS, *membre de l'Académie nationale de Pharmacie*

Dans le champ de l'évaluation des expositions dans le champ santé-environnement, quels sont les progrès et les besoins en expologie professionnelle ? Trois constats et trois catégories de recommandations sont discutés avec la participation notamment de Stéphane PIMBERT, Mounia EL YAMANI, Odile WOJCIECHOWSKI, William DAB, Martine GALLIOT-GUILLEY, Marie-Christine BELLEVILLE, Isabelle MOMAS

Trois constats peuvent être faits :

- 1- la diversité des parcours professionnels entraîne une complexité de l'estimation des expositions (historique, périodes « critiques ») ;
- 2- des évolutions réglementaires favorables sont notées mais s'il existe des cartographies régionales, il n'existe pas de cartographie globale de la distribution des expositions professionnelles en France.
- 3- les enquêtes SUMER montrent certaines faiblesses (représentativité, précision, quantification) ; les matrices emplois-expositions ne concernent que quelques nuisances; la métrologie environnementale manque de vision globale ; la biométrologie manque de vision globale; les modèles statistiques de prévision sont peu développés et les algorithmes ne sont suffisamment pris en compte ; l'exposomique apporte des espoirs.

Trois catégories de recommandations sont identifiées et proposées :

- 1- Recommandations dans le domaine de la recherche : développer l'exposomique, caractérisation des expositions aux nuisances et de leurs déterminants et analyse de leur impact en tenant compte des mécanismes d'action est une priorité ; développer des outils d'évaluation des expositions professionnelles

comme les matrices emplois-expositions spécifiques des nuisances les plus importantes du point de vue sanitaire, "historisées", caractérisant les tâches, les approches par modélisation mathématique et statistique, les approches de fouilles de données ; développer la veille technologique par des innovations pour la mesure de l'exposition.

- 2- Recommandations en matière de pratiques : développer la traçabilité des expositions professionnelles et l'accessibilité des données au corps médical, des outils standardisés d'estimation et de suivi des expositions professionnelles, la métrologie environnementale et la biométrie dans des échantillons représentatifs et l'exploitation des données, le cadre d'analyse des données du DUER.
- 3- Recommandations générales : encourager une approche pluridisciplinaire pour évaluer les expositions, notamment professionnelles; promouvoir la caractérisation des expositions professionnelles, condition nécessaire à une prévention efficace et priorité du 3^{ème} Plan national Santé Travail.

Martine GALLIOT-GUILLEY (commentaire) : A aucun moment il n'a été question de formation de la population concernée, malgré le travail des médecins du travail. Il faut donc ajouter l'accès des données médicales aux professionnels concernés.

Isabelle MOMAS (R) : *Ce sera ajouté dans la prévention, de même que la formation dans les lycées agricoles.*

Clôture par **Jean-Pierre FOUCHER**, *Président de l'Académie nationale de Pharmacie*

Le Président Jean-Pierre FOUCHER remercie tous les conférenciers et les participants pour cet après-midi très dense et intéressant.

La séance est levée à 18 h.

Jean-Pierre FOUCHER
Président

Agnès ARTIGES
Secrétaire Général

* *
*