

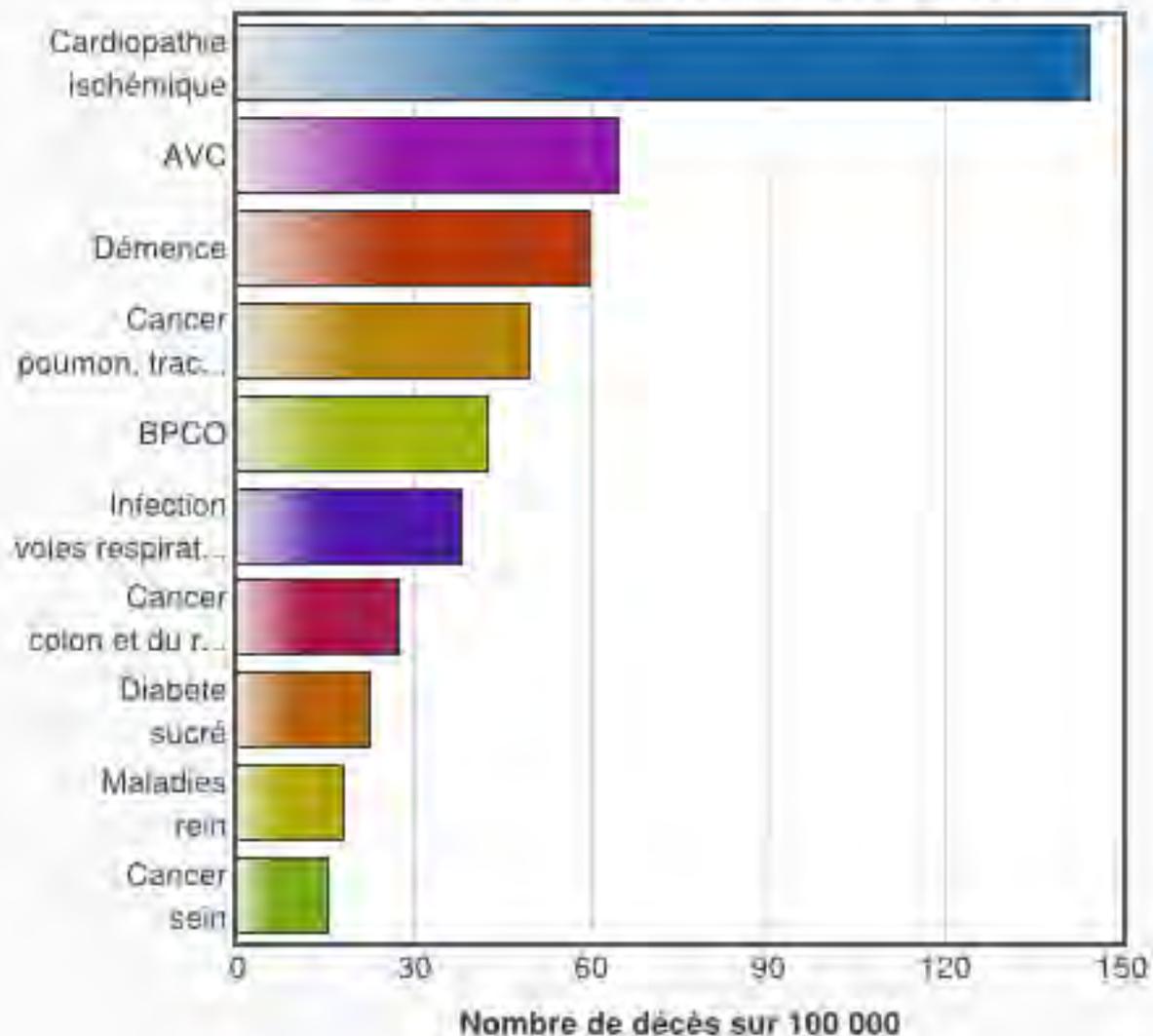
# Evaluation des risques sanitaires : l'expérience de l'Anses

Gérard Lasfargues

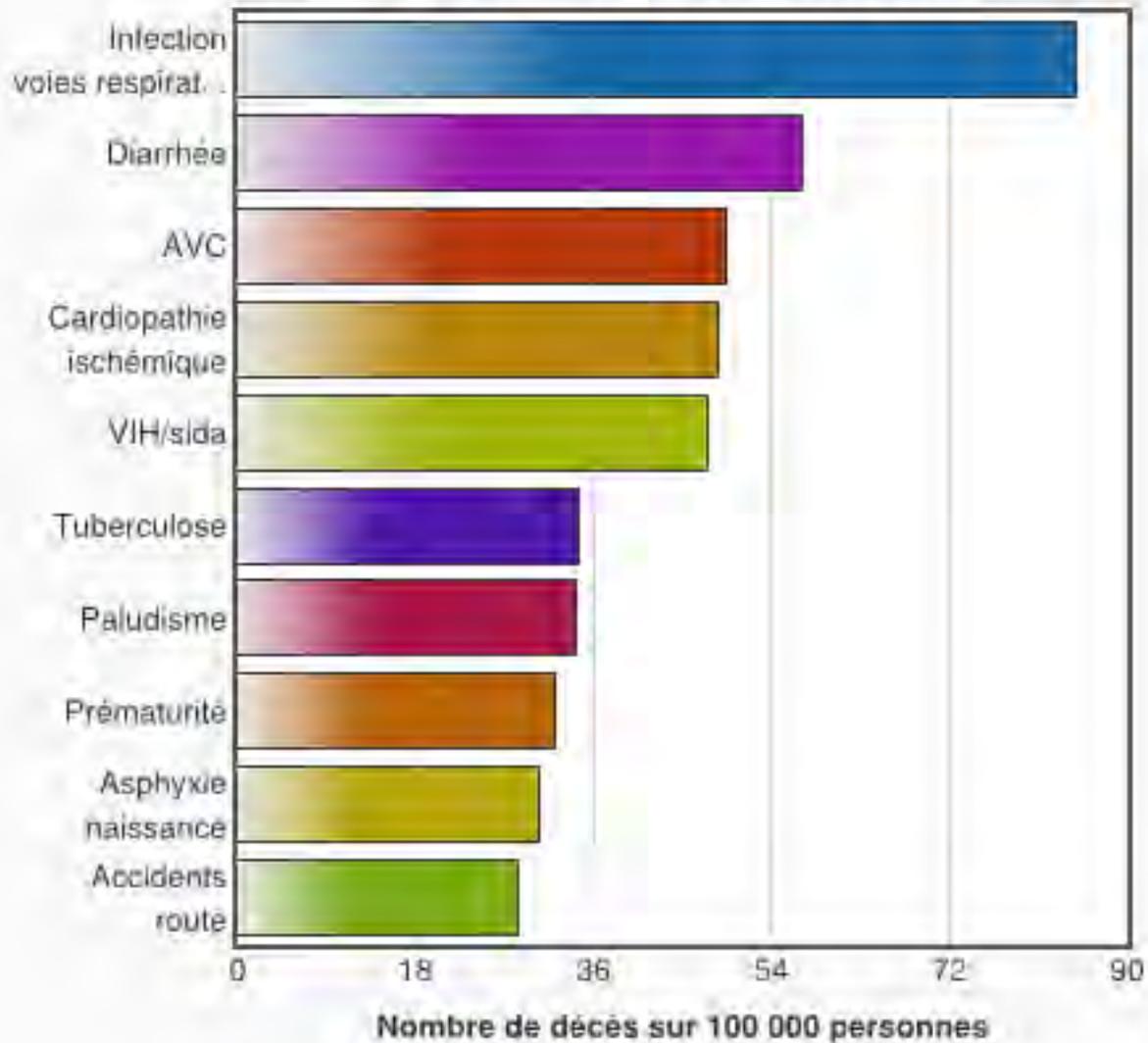
# Décès par maladies liées à l'environnement (OMS)

- Accidents vasculaires cérébraux : 2,5 millions / an
- Cardiopathies ischémiques : 2,3 millions
- Cancers : 1,7 million
- Affections respiratoires chroniques : 1,4 millions
- Maladies diarrhéiques : 846 000
- Infections respiratoires : 567 000
- Affections néonatales : 270 000
- Paludisme : 259 000

## Les 10 principales causes de mortalité dans les économies à revenu élevé (2015)



## Les 10 principales causes de mortalité dans les économies à revenu bas (2015)



# Maladies chroniques liées à l'environnement

- Cardiopathies, accidents vasculaires cérébraux, cancer, affections respiratoires chroniques, diabète...
  - 63% des décès dans le monde, première cause de mortalité
  - Sur 36 millions de personnes décédées de maladies chroniques en 2008 : 29% < 60 ans, F/H = 1
- Risques environnementaux avérés : ex. pollution de l'air
  - Asie du Sud-Est : 3,8 millions de décès / an
  - Pacifique occidental : 3,5 millions de décès / an
  - Afrique : 2,2 millions de décès / an
  - Europe : 1,4 million de décès / an
  - Méditerranée orientale : 854 000 décès / an
  - Amériques : 847 000 décès / an
- Pollution de l'air, tabagisme passif, insalubrité de l'eau, ou manque de moyens d'assainissement
  - enfants de moins de 5 ans : 1,7 million décès / an

# Risques environnementaux

- Risques avérés
  - Indicateurs de suivi, alerte... pertinents / risque sanitaire
  - Evaluation des actions de prévention
- Risques « émergents »
  - Comment évaluer les risques ?
- Nouveaux dangers environnementaux
  - Ex : déchets électroniques et électriques non correctement recyclés; changements climatiques et impact sur pollution air...

Quels impacts sanitaires attendus ?



Anses :  
Agence nationale de  
sécurité sanitaire de l'alimentation,  
de l'environnement et du travail

# Evaluation des risques : questions posées

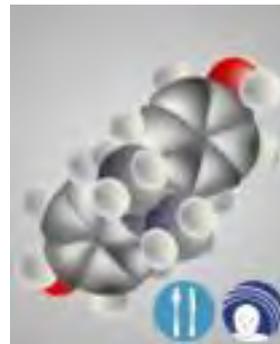


- Risques actuels caractérisés par
  - Complexité nombreuses incertitudes
  - difficulté, voir impossibilité, de développer une évaluation des risques



- Démarche d'évaluation des risques  
→ incertitudes dans l'identification et l'évaluation

- des dangers
- des expositions
- des risques

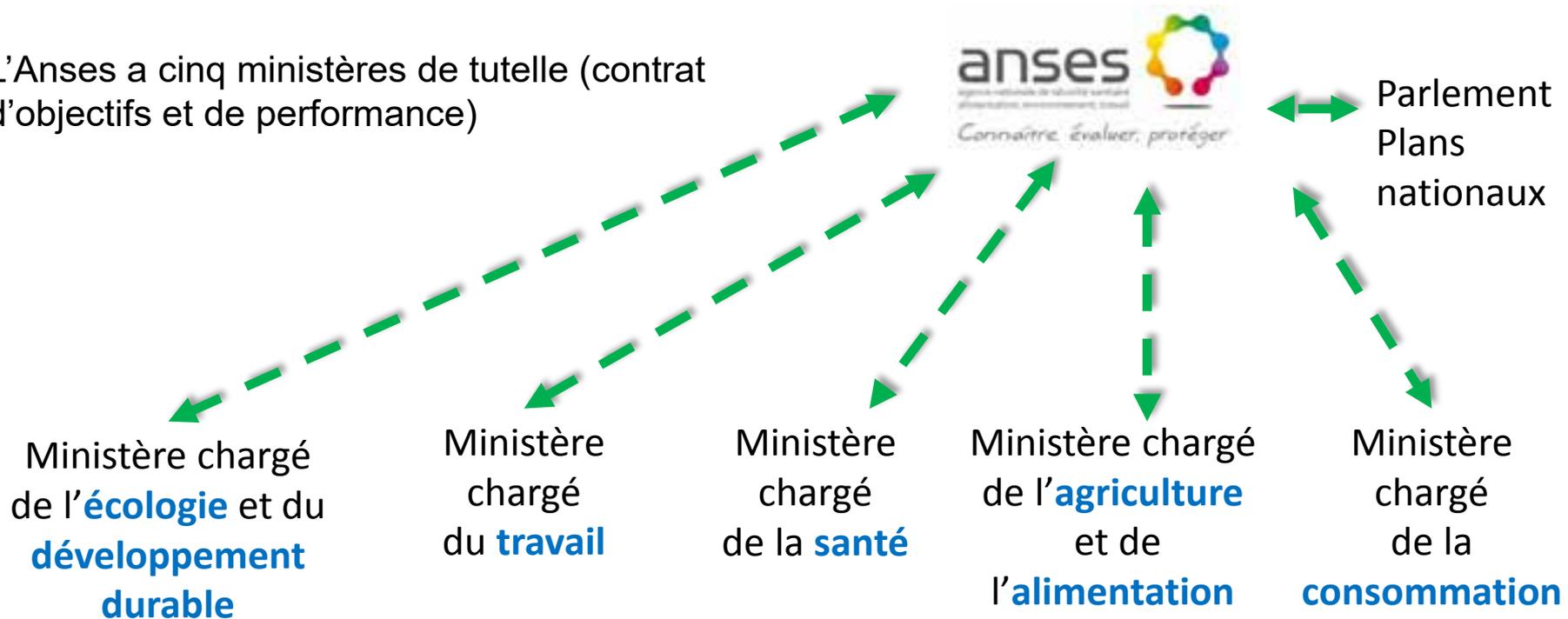


# Enjeux pour la recherche et l'expertise

---

- Expositions et risques environnementaux
  - Consommateur, citoyen, travailleur
- Populations vulnérables
  - Priorité pour la prévention, la précaution
- Complexité de l'évaluation des expositions et des effets
  - Approche intégrative, systémique...
- Pluri-, interdisciplinarité
  - Mécanismes, données, SHS...

L'Anses a cinq ministères de tutelle (contrat d'objectifs et de performance)



# Anses : missions



**Recommande des mesures  
de protection sanitaire**

**Evalue les risques  
et les bénéfices sanitaires  
et nutritionnels**

**Assure des missions  
de surveillance  
sanitaire**

**Conduit, impulse et  
coordonne des projets  
de recherche**

**Assure des missions de  
laboratoire de référence**

**Forme, informe et contribue  
au débat public**

**Autorise les médicaments  
vétérinaires**

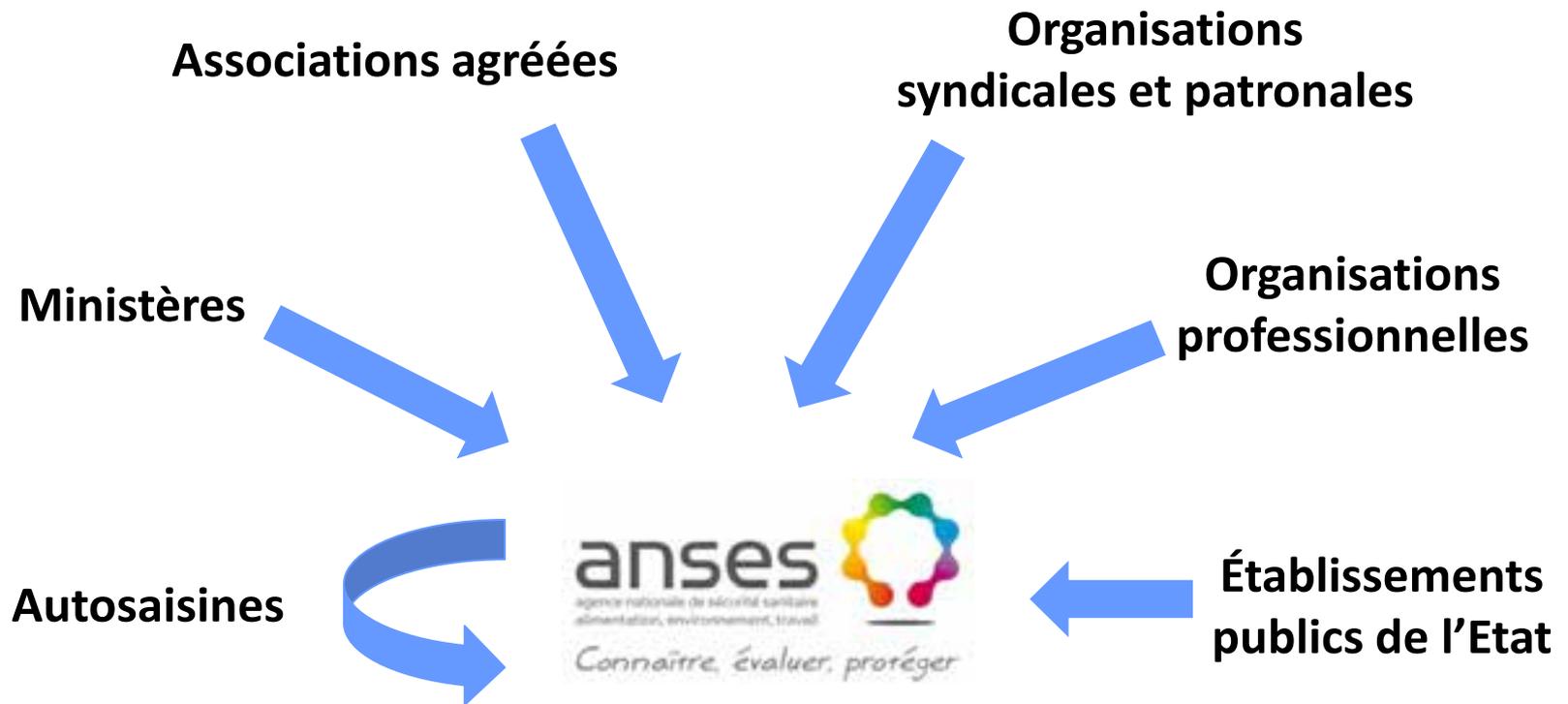
**Délivre les AMM phyto**

**Délivre les AMM biocides**

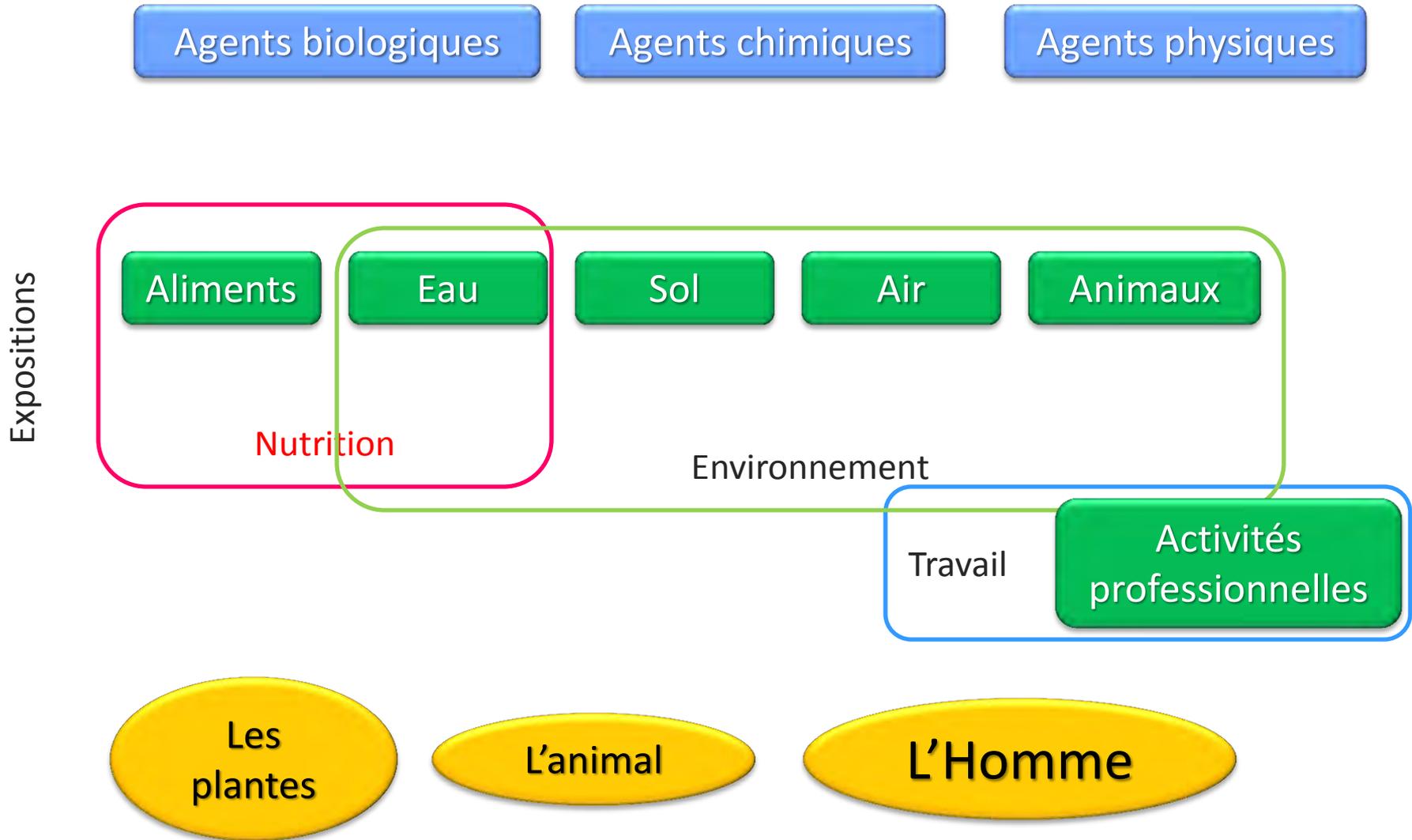


Collaboration avec les agences européennes (EFSA,  
ECHA , EEA, EU-OSHA, ECDC et EMA)

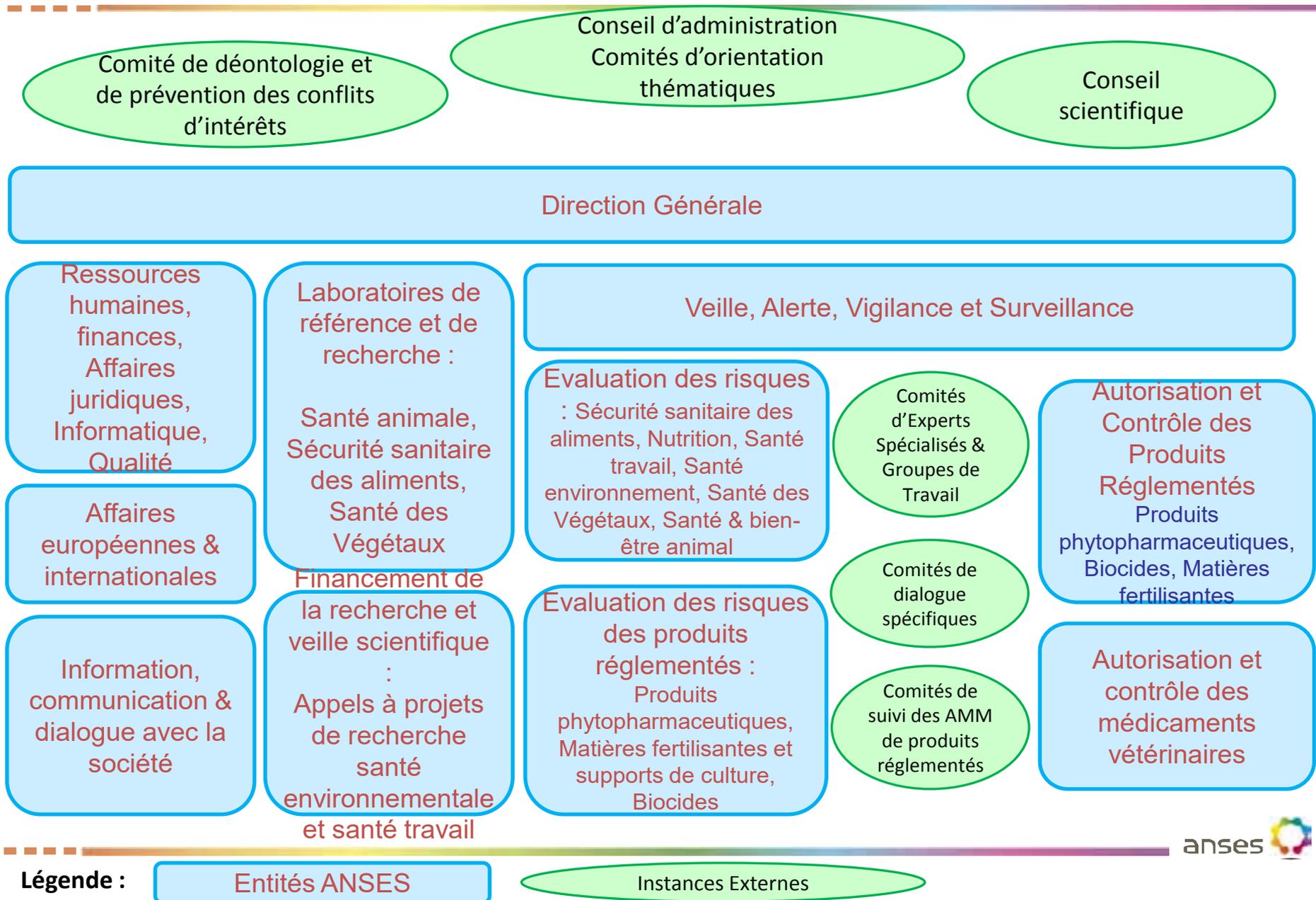
# Qui peut saisir l'Anses .



# Compétence large et intégrative



# Anses : Organisation



# Risques émergents ? (EU-OSHA 2005)

- Définis comme étant :
  - des risques inconnus auparavant, causés par les changements sociaux, techniques, environnementaux, découvertes scientifiques...
  - Un problème existant, considéré comme un risque en raison de changement de perception du public
  - De nouvelles connaissances objectives sur un risque existant (dangers, expositions)
- Risques considérés en augmentation si
  - la prévalence des dangers à l'origine du risque augmente, ou
  - l'exposition individuelle aux risques augmente, ou
  - l'impact du risque sur la santé est en augmentation

# Méthodologie d'évaluation des risques

---

- Prendre en compte les incertitudes
- Evaluer le niveau de preuve
  - Distinction dangers, risques
- Niveau de confiance dans l'expertise
  - Qualité scientifique (expertise collective)
  - Procédures standardisées
  - Déontologie
  - Transparence, ouverture

# Exposition : évolution des méthodes

- Approche par agents exposants
  - Démarche intégrative des expositions
  - Différents milieux contaminants (les plus significatifs, transferts ?)
  - différentes voies d'exposition (voies prépondérantes ?)  
→ données métrologiques à acquérir
- Approche de type « exposome »
  - Externe : capteurs d'exposition...
  - Interne : biomarqueurs d'exposition pertinents...
  - Approche vie entière (maladies chroniques...)  
→ prendre en compte dans l'évaluation :  
temporalité (périodes critiques),  
spatialité (différents lieux de vie)

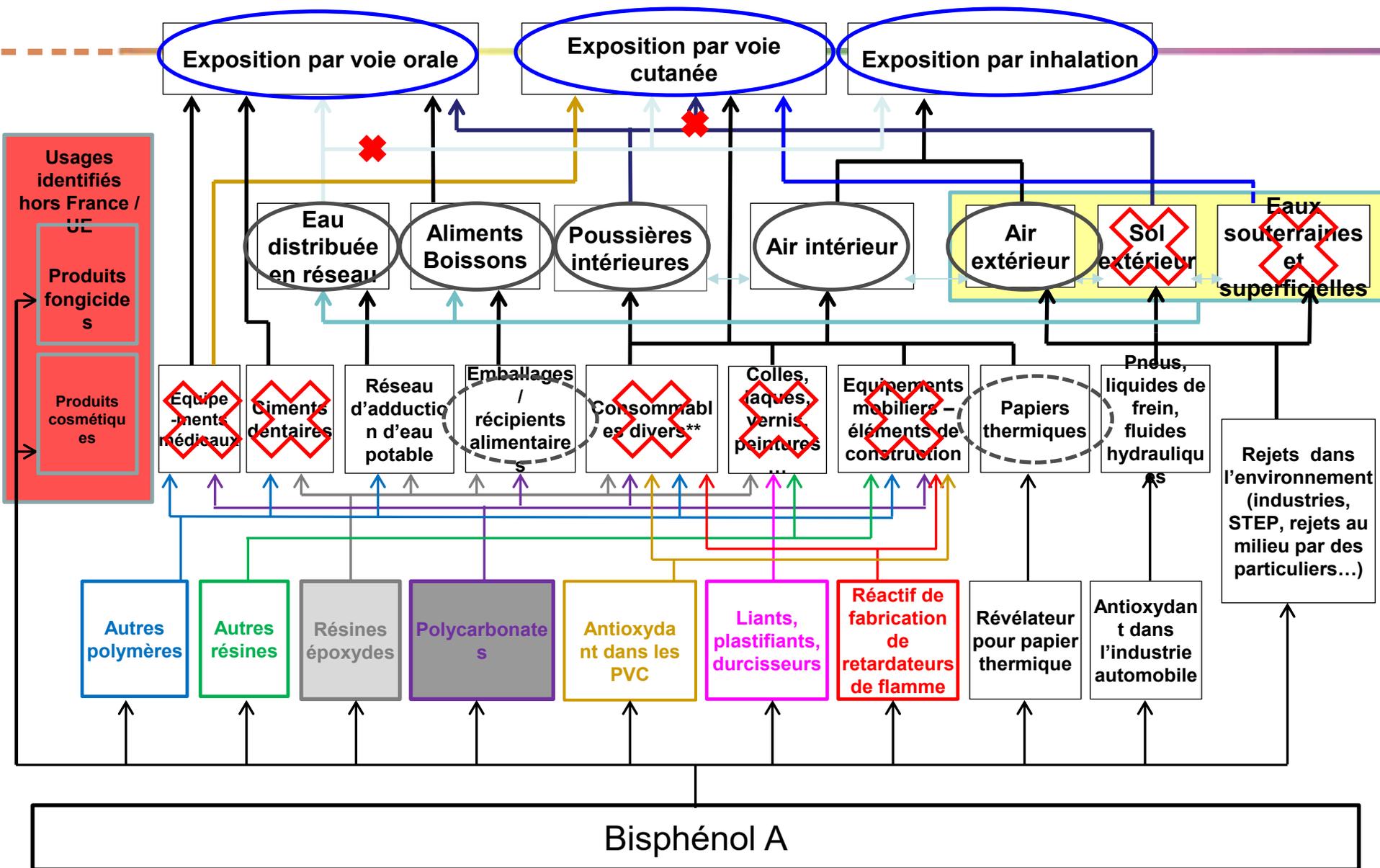
# Evaluation des risques du bisphénol A (BPA) pour la santé humaine

 Evaluation  
des risques



Source : Internet

# → Schéma conceptuel d'exposition au Bisphénol A



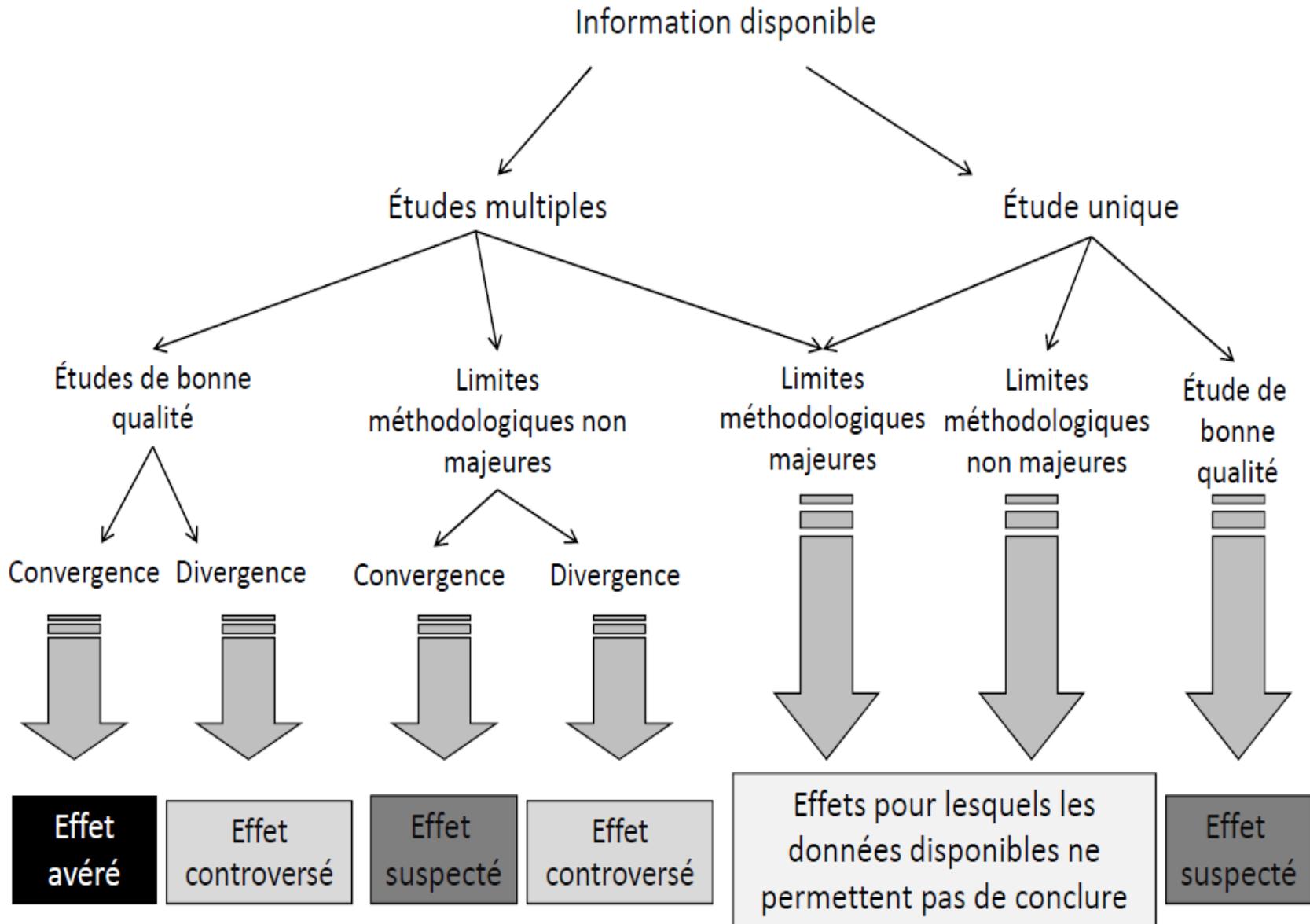
\*\* : CD, DVD, ordinateurs, écrans, éléments électriques, appareils électroménagers, téléphones portables, équipements optiques, articles sport

# BPA : Difficultés méthodologiques

---

- Limites des études épidémiologiques
- Transposition des données animales à l'homme
- Divergences des résultats expérimentaux aux faibles doses
- Relation dose-réponse (courbe non monotone)
- Hétérogénéité des protocoles : voie d'administration, période d'exposition ...
- Données de toxicocinétique, facteur de biodisponibilité

# Etudes sur le BPA : Classement des effets



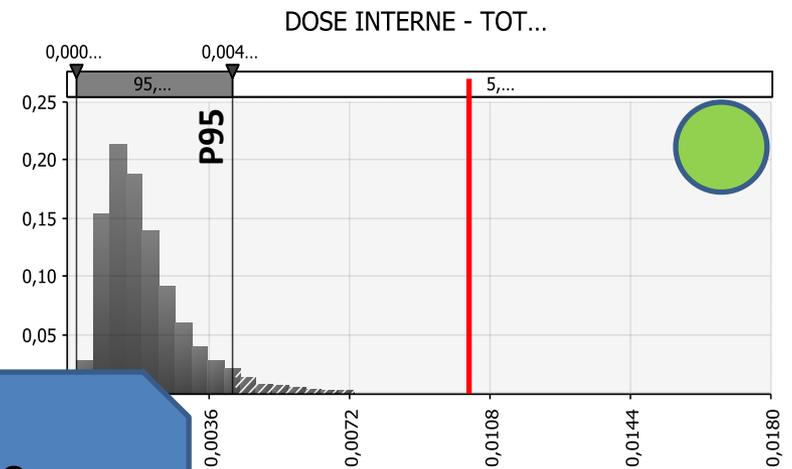
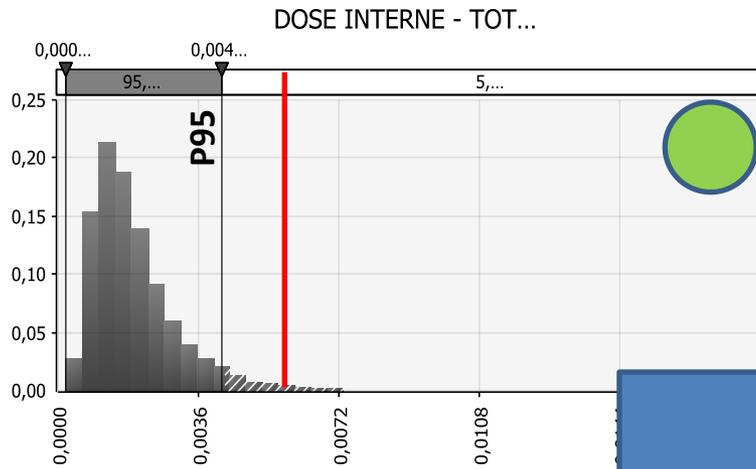
Effet sur Cerveau  
et comportement

$RT_{\text{final}} = 0,005 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$



Effet sur appareil  
repro femelle

$RT_{\text{final}} = 0,01 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$



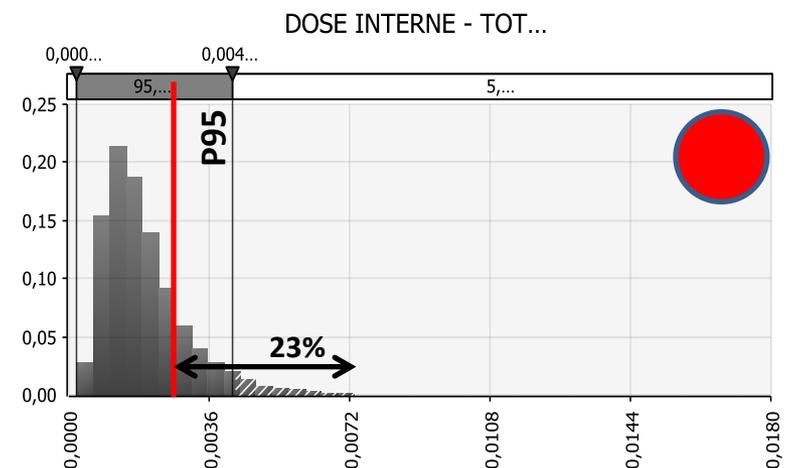
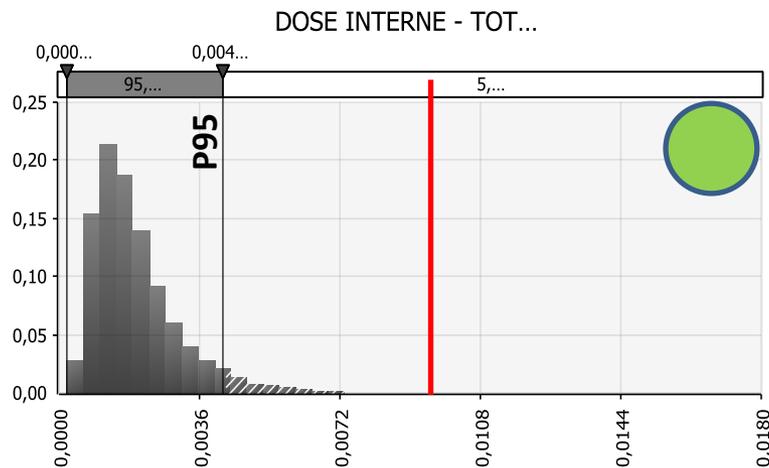
Niveau de  
confiance modéré

Effet sur  
métabolisme et  
obésité

$RT_{\text{final}} = 0,009$

Effet sur glande  
thyroïdienne

$RT_{\text{final}} = 0,0025 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$



# BPA : recommandations

---

- **Précaution**
  - Populations sensibles : femmes enceintes, enfants
  - Connaissance des principales voies d'exposition (alimentation)
  - Situations à risque particulières (exposition professionnelle)
- **Lien avec gestion réglementaire**
  - REACH/CLP, PE ...

# Mécanismes et effets toxiques

---

- Adapter les outils
  - Faibles doses, mélanges
  - Relations dose - effet non monotones (perturbateurs endocriniens)
- Utilisation des omiques...
- Modélisation
- Outils prévisionnels des dangers
- Gestion des méta-données



# Produits phytopharmaceutiques

## Evaluation des risques pour les PPP

Expositions estimées ou mesurées sont comparées à des Valeurs de référence



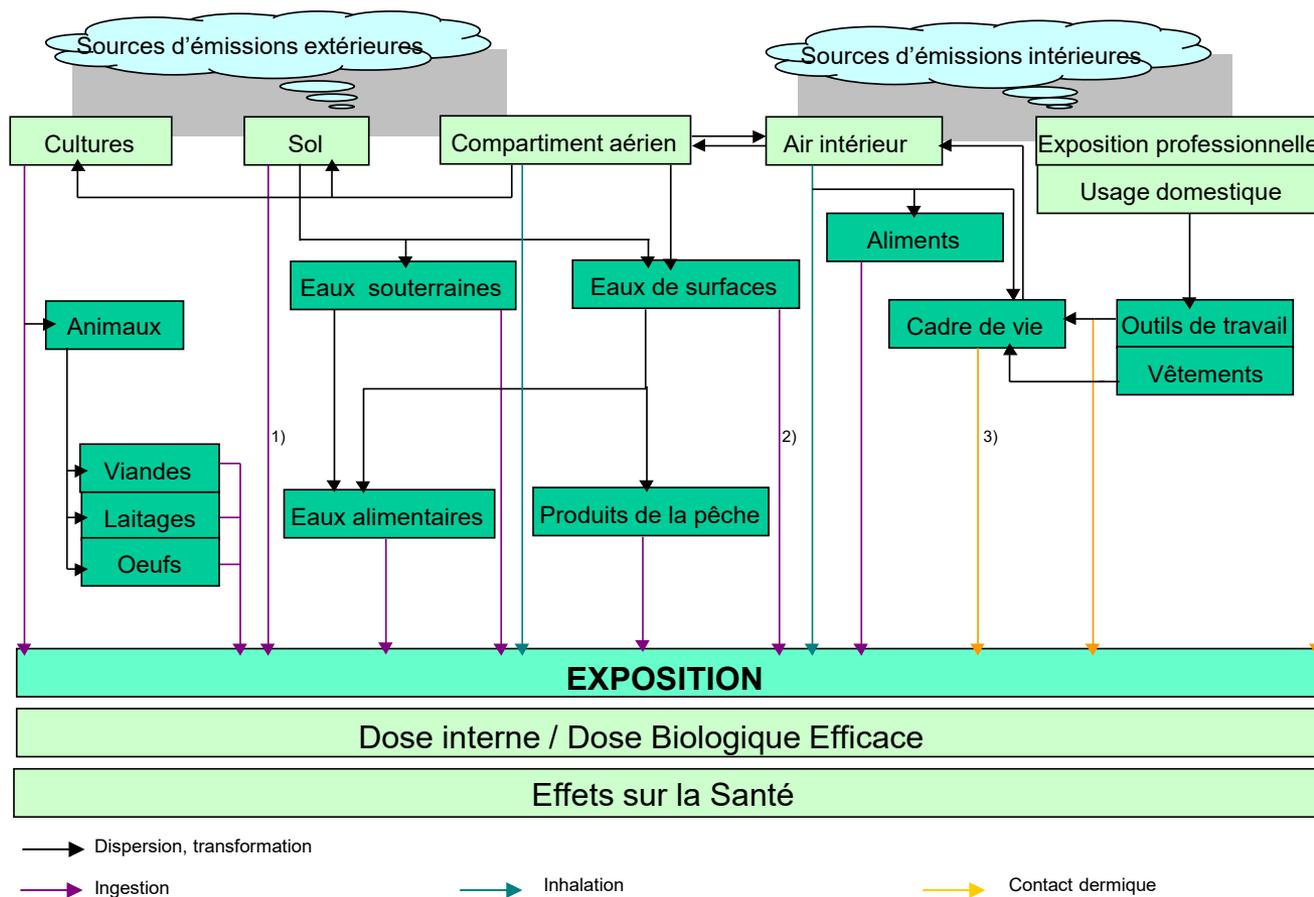
**Opérateur, travailleurs,  
personnes présentes, résidents**

**Consommateurs**

**Environnement, faune, flore**



## Expositions « indirectes », via les milieux et produits consommés par l'homme



# A quoi doit répondre l'évaluation ?

Expositions estimées ou mesurées  
sont comparées à des Valeurs de  
toxicité, d'écotoxicité de référence

**Efficacité  
agronomique**



**Opérateur, travailleurs,  
personnes présentes, résidents**

**Consommateurs**

**Environnement, faune, flore**



# Exemples de travaux de l'Agence contribuant à l'évaluation des risques pour la santé humaine

Méthode d'évaluation des risques cumulés

Etude épidémiologiques en population générale et travailleurs

Etude des mécanismes de neurotoxicité

Modèles toxicocinétiques

Développement de méthodes pour la détection de résidus dans les aliments

Etude d'exposition par voie alimentaire (EAT)

Etude d'exposition (riverains, opérateurs)

Amélioration de la connaissance des expositions par voie cutanée

Première étude nationale sur les utilisations domestiques de pesticide

Environnement, faune, flore

Partage des connaissances : formations, échanges avec d'autres Etats ou institutions

Participation aux évolutions méthodologiques (Europe)

# Exemples de travaux de l'Agence contribuant à l'évaluation des risques pour l'environnement

**Expositions estimées ou mesurées sont comparées à des Valeurs de toxicité, d'écotoxicité de référence**



Etude exploratoire de la surveillance des pesticides dans l'air

Modélisation des transferts de PPP au sein de la ruche

**Opérateur, travailleurs  
personnes présentes**

Faisabilité « ruchers de référence »

LRUE Santé de l'abeille

Partage des connaissances : formations, échanges avec d'autres Etats ou institutions

**Consommateur**

Expertise co-exposition des abeilles aux pesticides et agents pathogènes

**Environnement**

Participation aux évolutions méthodologiques (Europe)

Suivi de l'impact des pesticides sur les populations d'annélides oligochètes au champ



# Exemples de travaux de l'Agence contribuant à l'évaluation de l'efficacité agronomique

**Efficacité  
agronomique**

**Connaissance des  
résistances aux PPP  
(laboratoire et  
directions d'évaluation)**

**Contribution aux  
travaux européens sur  
le format des  
évaluations de  
l'efficacité agronomique**

**Partage des  
connaissances :  
formations,  
échanges avec  
d'autres Etats ou  
institutions**

**Développement  
méthodologiques  
européens et  
nationaux (herbicides,  
antifongiques)**



# Intérêts et limites de l'évaluation avant la mise sur le marché

## Intérêts

- A permis de limiter significativement le risque des substances et produits "présentant les risques les plus importants pour la santé humaine ou l'environnement"
- Cohérence entre les évaluations : grâce à une certaine stabilité des référentiels, et un socle commun à l'ensemble de l'UE
- Basé sur les connaissances scientifiques «stabilisés», validées par une expertise collective européenne
- Méthodologies d'évaluation en amélioration continue : documents guide régulièrement révisés (non réglementaire)
- Contexte juridique (responsabilités)

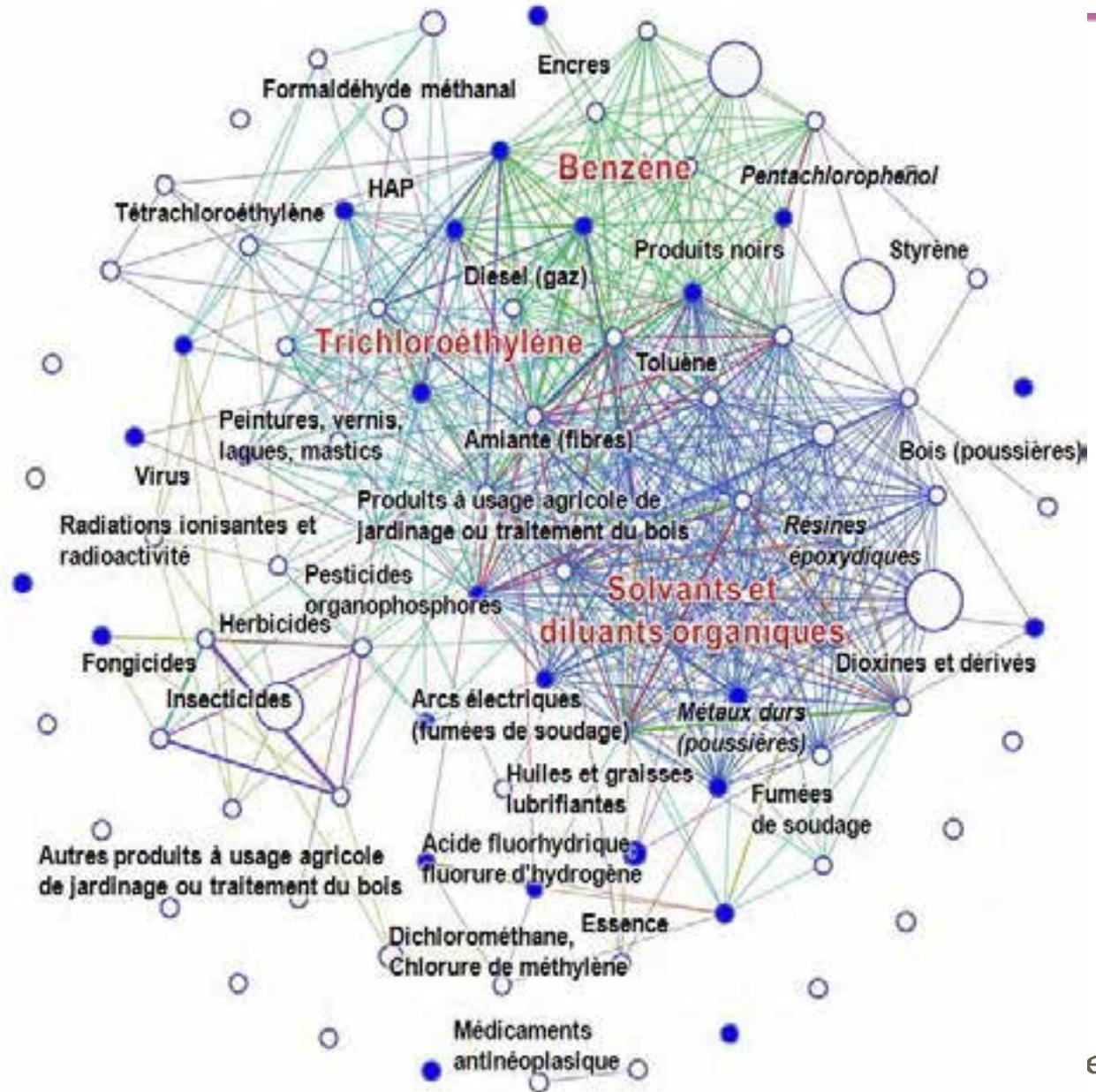
## Limites

- Évolutions (autres que celles des documents guide) : nécessite une modification de(s) réglementations européennes
- Délai de prise en compte des connaissances scientifiques récentes
- Connaissance des expositions/multi-expositions : à améliorer
- Evaluations produit par produit et sectorielles (PPP, biocides, médicaments, aliments, etc.) ne rendant pas compte de l'exposition cumulée

# Amélioration des méthodes de vigilance, de surveillance...

- Tendances évolutives
  - des maladies chroniques et des expositions aux facteurs environnementaux suspectés, avérés...
- Mise en relation de bases de données
  - Identification de risques ou pathologies émergentes : ex. cancers liés à des agents environnementaux, professionnels...
- Fouille de données, émergence statistique...

# Lymphomes malins non hodgkiniens



## l'exposome chimique

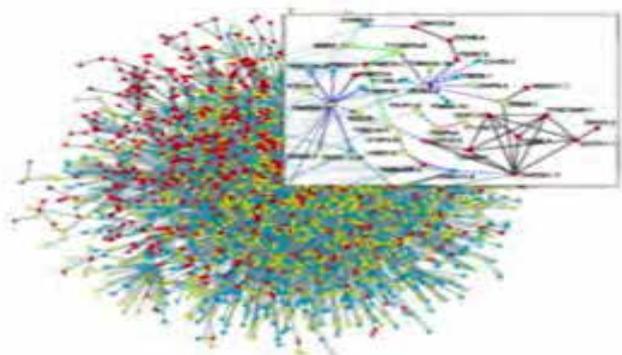
**100 000**  
molécules chimiques

Complexité et diversité de l'univers chimique  
Economie de l'adaptation

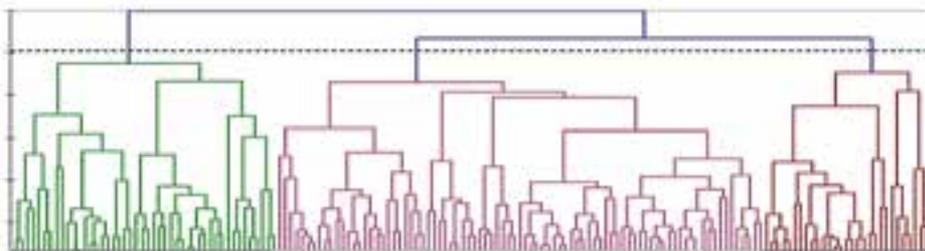
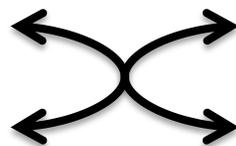
Une infinité de mélanges possibles  
**Penser en termes de voies de toxicité**

# Paradigmes actuels en environnement-santé

## Multiplicité des expositions et des effets pathologiques



expositions



*metabolisme*

*cancer*

*MCV*

Sous-classifications des pathologies :  
cancers, obésités, maladies métaboliques, etc.

# La question du temps et de la programmation

Mode de toxicité

Réitération

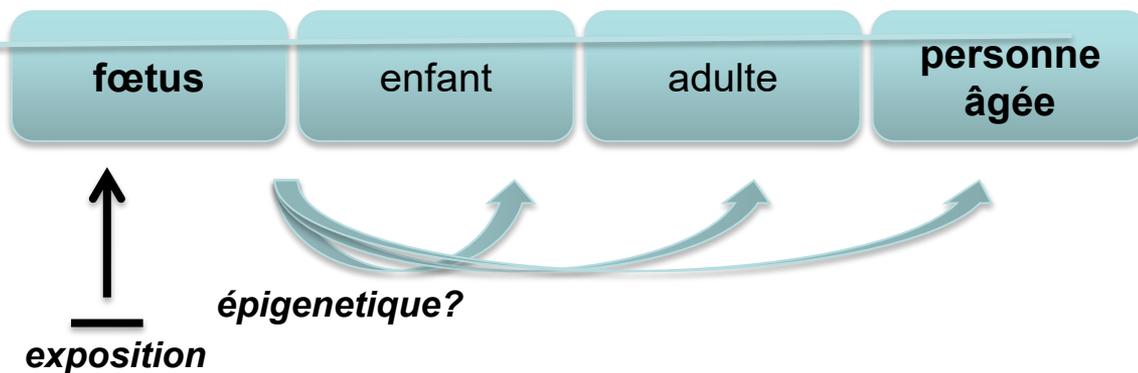
*Exposition répétée (ex: tabagisme)*

persistance

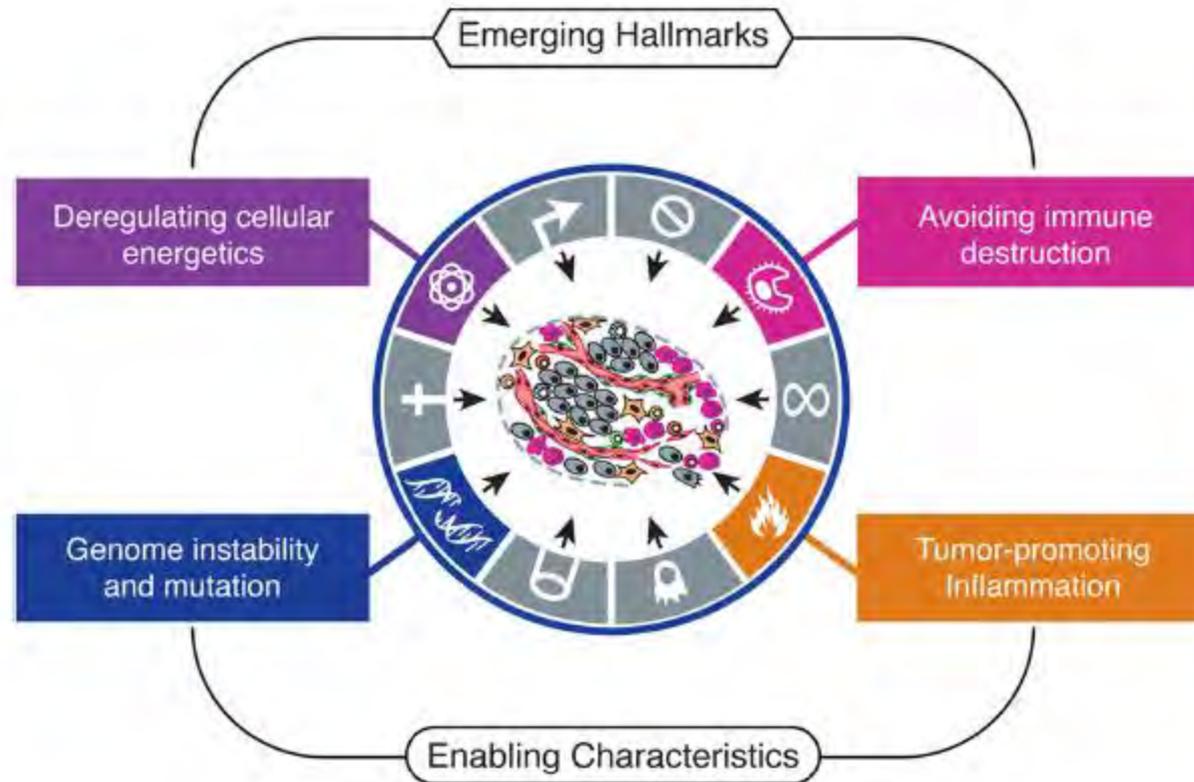
exposition externe

*exposition interne*

Programmation ou toxicité développementale (réponse différée)



## Plausibilité biologique des effets des polluants



*Hanahan and Weinberg, Cell, 2011*

**Les polluants affectent l'ensemble de ces facteurs biologiques**

# La complexité des expositions

**Stresseurs** : physiques, chimiques, biologiques, psycho-sociaux

**Source**: air, eau, sol, denrées, articles, médicaments

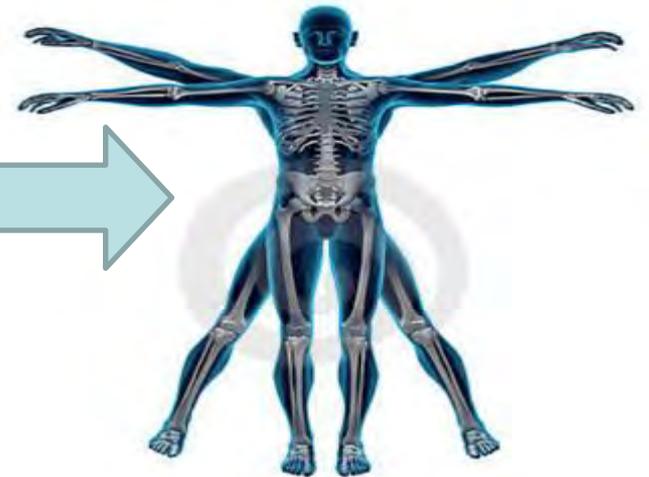
**Lieu**: domicile, école, lieu de travail, voisinage, ville, région, pays

**Temps** : vie in utero, enfance, adolescence, vie adulte...

**Voies d'exposition**: cutanée, respiratoire, ingestion

**Distribution**: Poumon, peau, système nerveux, etc.

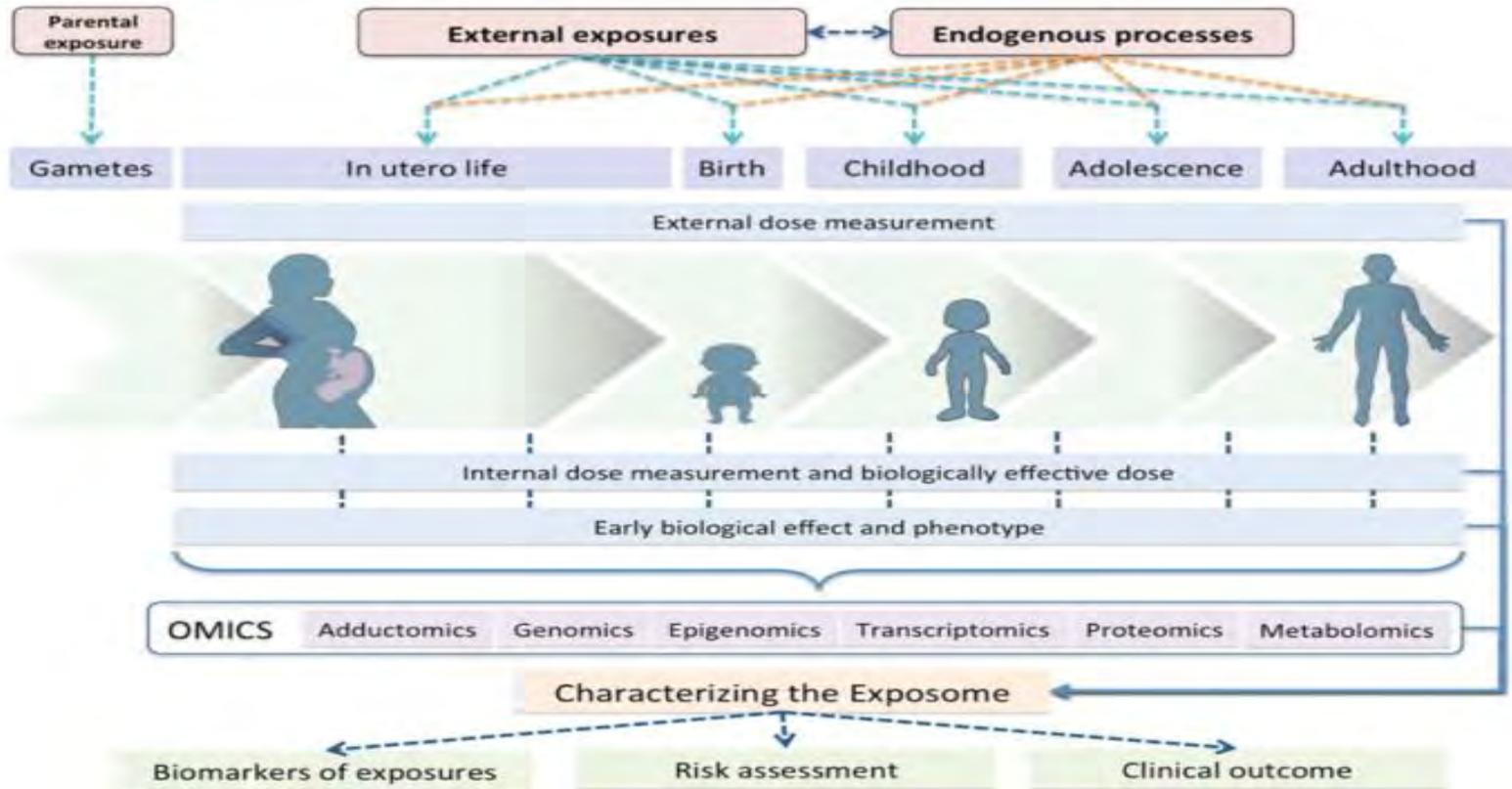
**Cibles** : voies biologiques



dreamstime.com

Courtesy: D Balshaw

# L'Exposome : le facteur « temps »



Wild et al, Environ Mol Mutagen, 2013

# Programmes de recherche Europe/Etats-unis

---

Projets européens :

✓ Exposomics

✓ Helix

✓ Heals

Projets aux USA

✓ Hercules

Etude de biosurveillance USA:

✓ NHANES

Etude de biosurveillance UE:

✓ HBM4EU

# Effets des mélanges : lien recherche – expertise

---

- Programme européen Euromix (H2020, 2015-18) : modèle d'exposition aux substances multi-sources et multi-voies
  - Construire une stratégie d'évaluation du risque pour les mélanges
  - Effets des mélanges testés par la mise en place d'une plate-forme innovante de tests biologiques
  - Ensemble des modèles et des données nécessaires intégrés dans une plateforme de calculs en ligne, mise à disposition des parties prenantes

# Effets des mélanges : lien recherche – expertise

- **projet COCTELL (ANR, 2015-2018), ANSES-INSERM**
  - Estimer l'exposition alimentaire des femmes enceintes et des jeunes enfants à différents contaminants et mélanges de substances (à partir des données des études EDEN et ELFE d'une part et de l'EAT2 et l'EATi d'autre part)
  - Etudier l'association entre ces expositions et paramètres de croissance, développement moteur et cognitif de l'enfant
  - Evaluer des doses d'expositions internes et fœtales
- **Projet ACROPOLIS**
  - développer des méthodes pour l'évaluation des risques cumulés et agrégés (diverses sources d'expositions) à des familles de pesticides

# Risques liés à des situations spécifiques

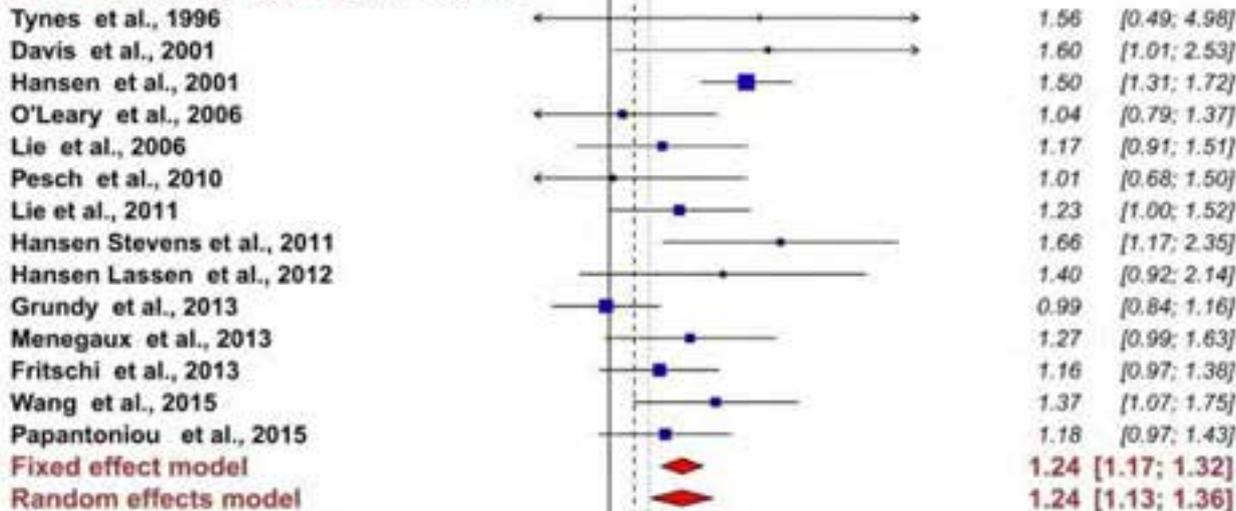
- **Priorisation**

- Pb de santé publique ?
- Population concernée ?
  - Nombre, vulnérabilité...
- Effets potentiels graves ?
- Priorité politique, sociétale ?

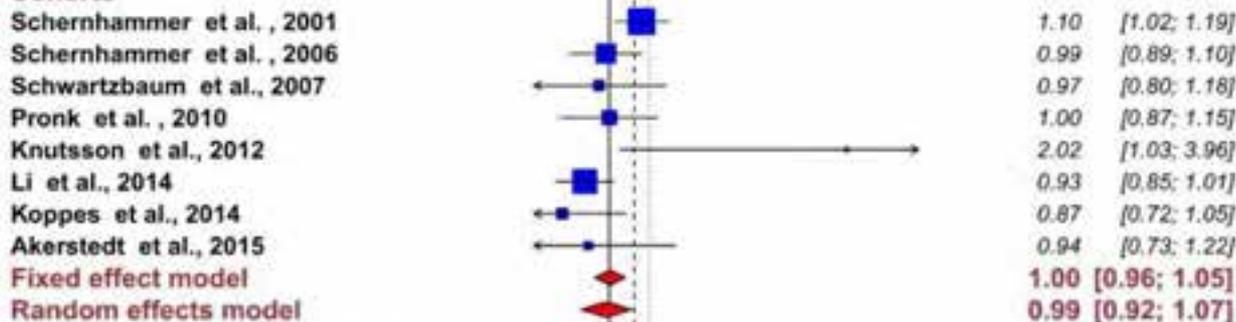
- **Ex :** Pesticides  
Champs électromagnétiques  
Travail de nuit...

# Travail de nuit et cancer du sein : Méta-analyse des études rapport ANSES

## Cas - Témoins ou Cas - Témoins Niché



## Cohorte



Heterogeneity: I-squared=43.7%, tau-squared=0.0133, p=0.0316

Heterogeneity: I-squared=0.0%, tau-squared=0.0054, p=0.0224

Heterogeneity: I-squared=48.9%, tau-squared=0.0184, p=0.0001

# Travail de nuit $\geq 20$ ans

## Travail de nuit durant plus de 20 ans

Schernhammer et al. , 2001,  $\geq 30$  ans

Schernhammer et al. , 2006,  $\geq 20$  ans

Lie et al., 2006,  $>30$  ans

Pesch et al., 2010,  $\geq 20$  ans

Pronk et al., 2010,  $\geq 25$  ans

Hansen, Stevens et al., 2011,  $\geq 20$  ans

Fritschi et al., 2013,  $> 20$  ans

Grundy et al., 2013,  $\geq 30$  ans

Li et al., 2014,  $\geq 27,7$  ans

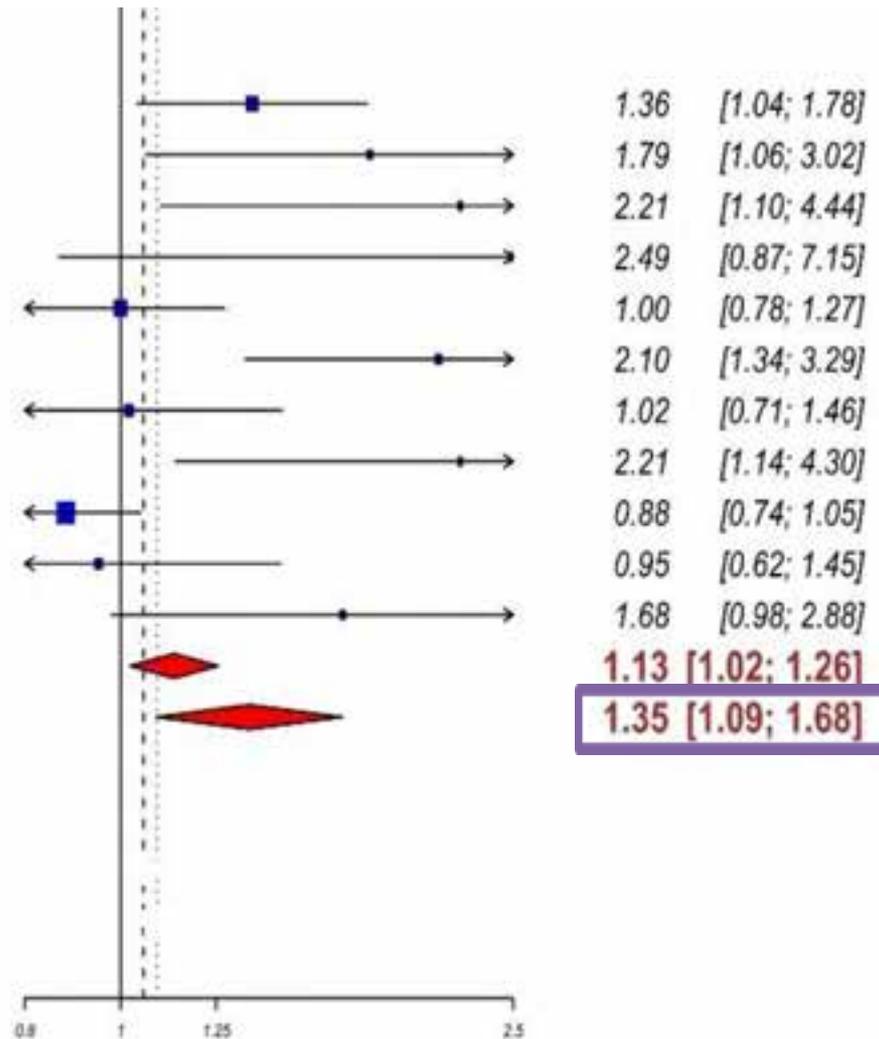
Koppes et al., 2014,  $\geq 20$  ans

Akerstedt et al., 2015, 21 - 45 ans

Fixed effect model

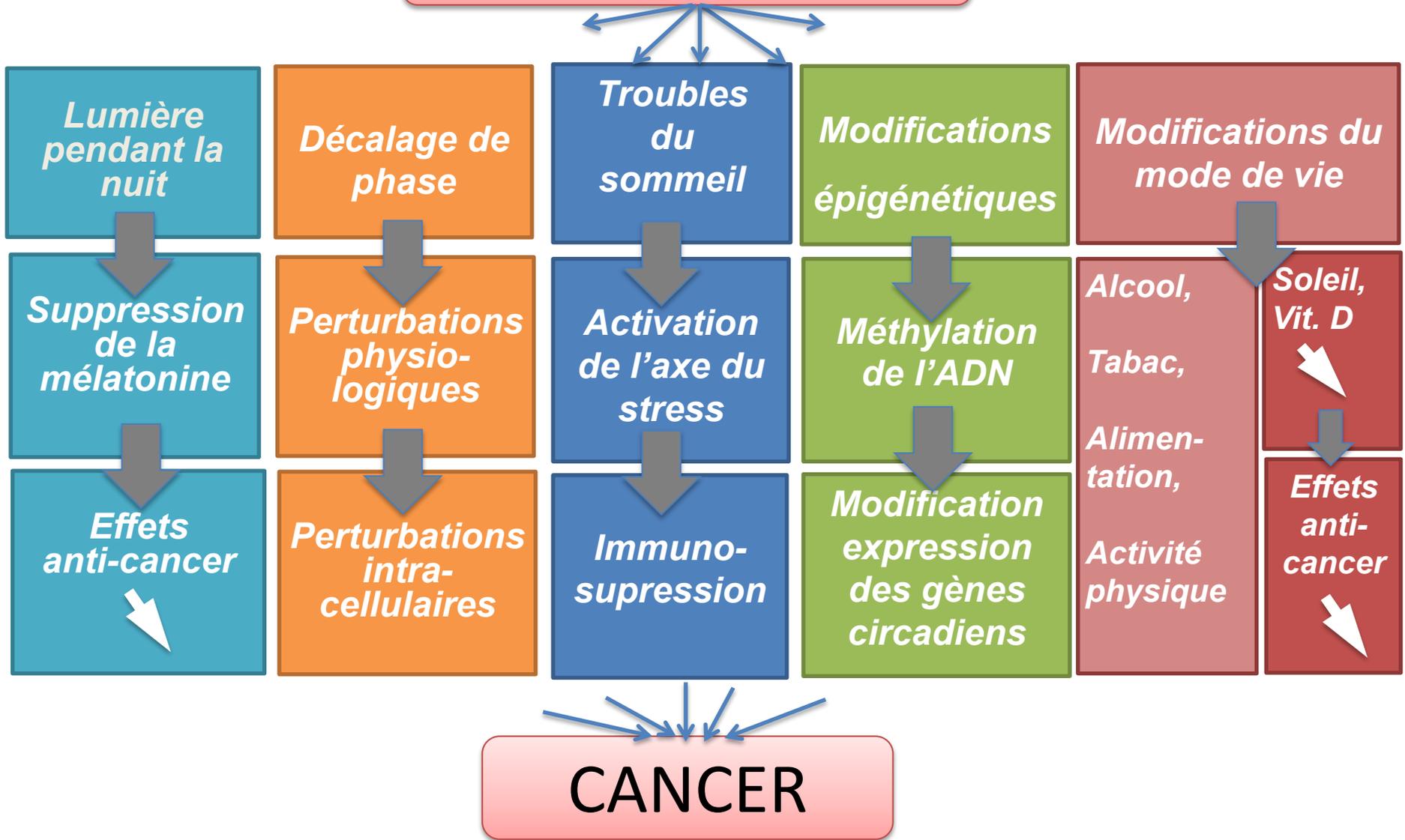
Random effects model

Heterogeneity:  $I^2=70.2\%$ ,  $\tau^2=0.0006$ ,  $p=0.0002$





# Travail de nuit



# Moyens de prévention

- **Modification des système horaires**
  - Minimiser la désynchronisation circadienne et la perturbation du sommeil
  - Favoriser la récupération de la dette de sommeil
  - Permettre de concilier au mieux sa vie personnelle avec sa vie professionnelle
- **Actions sur les conditions, le contenu du travail**
  - Ne pas amplifier les effets des horaires de nuit et postés sur les salariés
- **Action sur les parcours professionnels et la gestion des ressources humaines**
  - Maîtriser la durée d'exposition des salariés

# Moyens de prévention

- **Privilégier ce qui réduit la désynchronisation et la dette de sommeil est *a priori* favorable :**
  - Ajuster la longueur du poste de nuit en fonction de la pénibilité des tâches
  - Ajuster la nature des tâches du travailleur de nuit
  - Raccourcir plutôt qu'allonger la durée des postes de nuit
  - Favoriser le maximum de *week-end* de repos
  - Insérer des pauses appropriées
  - Organiser un temps de chevauchement suffisant (une transmission d'informations)
  - Favoriser la dimension collective du travail
  - Impliquer les personnels dans l'élaboration des systèmes (conception des horaires, marge de manœuvre, etc.)

# Moyens de prévention

- Privilégier **ce qui réduit la désynchronisation et la dette de sommeil** est *a priori* favorable :
  - Ajuster la longueur du poste de nuit en fonction de la pénibilité des tâches
  - Ajuster la nature des tâches du travailleur de nuit
  - Raccourcir plutôt qu'allonger la durée des postes de nuit
  - Favoriser le maximum de *week-end* de repos
  - Insérer des pauses appropriées
  - Organiser un temps de chevauchement suffisant (une transmission d'informations) ;
  - Favoriser la dimension collective du travail
  - Impliquer les personnels dans l'élaboration des systèmes (conception des horaires, marge de manœuvre, etc.)

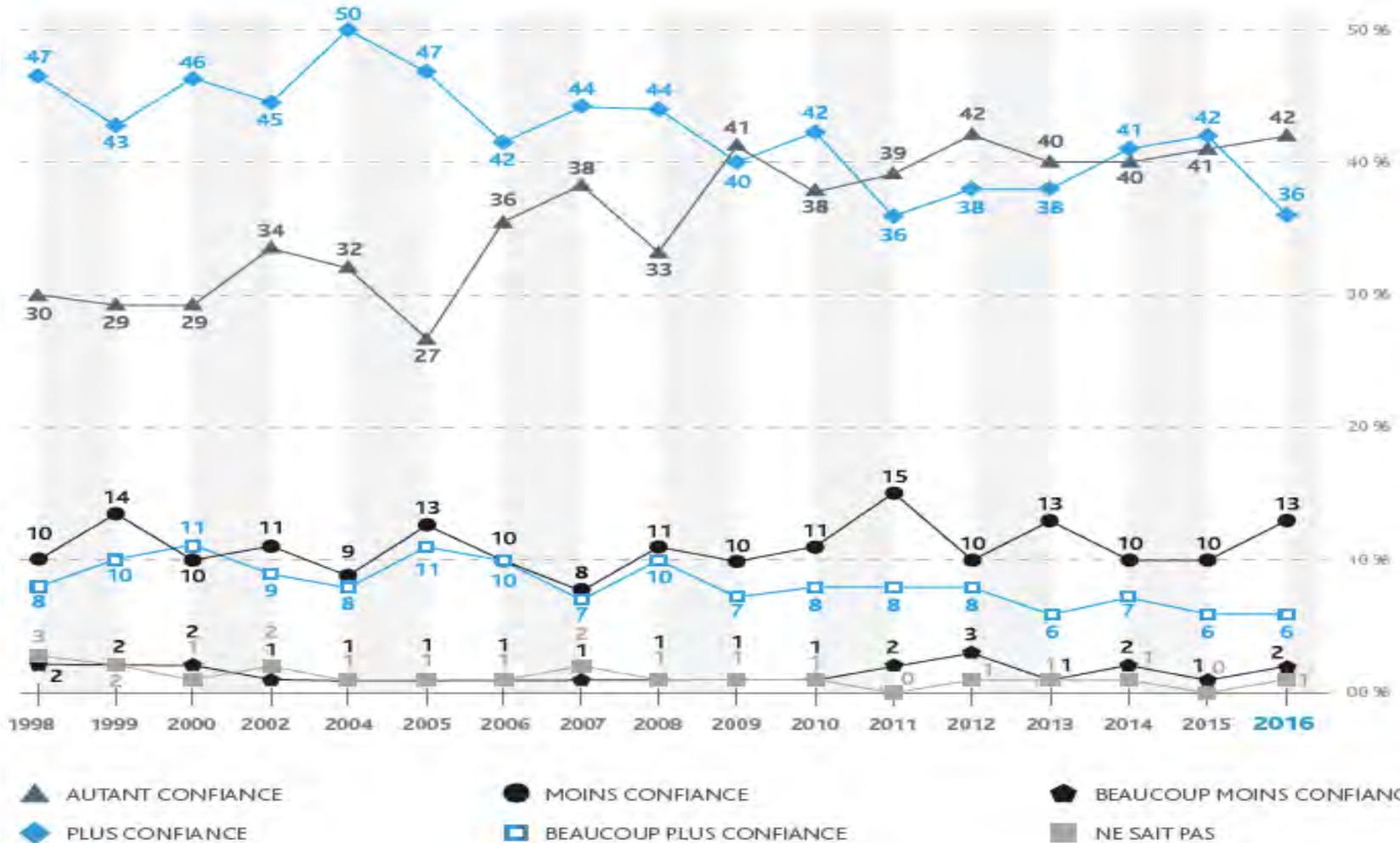
# Evaluation et précaution

- **Evaluation des risques : utilité**
  - Effets sanitaires, environnementaux : donner des éléments sur : gravité potentielle, niveau de preuve et probabilité de survenue d'effets dans les populations concernées...
  - Identifier les populations les plus concernées : sensibilité, vulnérabilité...
  - Indiquer des moyens de surveillance du risque, de traçabilité des expositions
- **Evaluation des risques : crédibilité**
  - Transparence des méthodes...
  - Incorporation des incertitudes dans la méthodologie et détermination du niveau de confiance de l'évaluation

# Risques perçus et confiance dans les institutions

## ÉVOLUTIONS DE 1998 À 2016 DES RÉPONSES À LA QUESTION

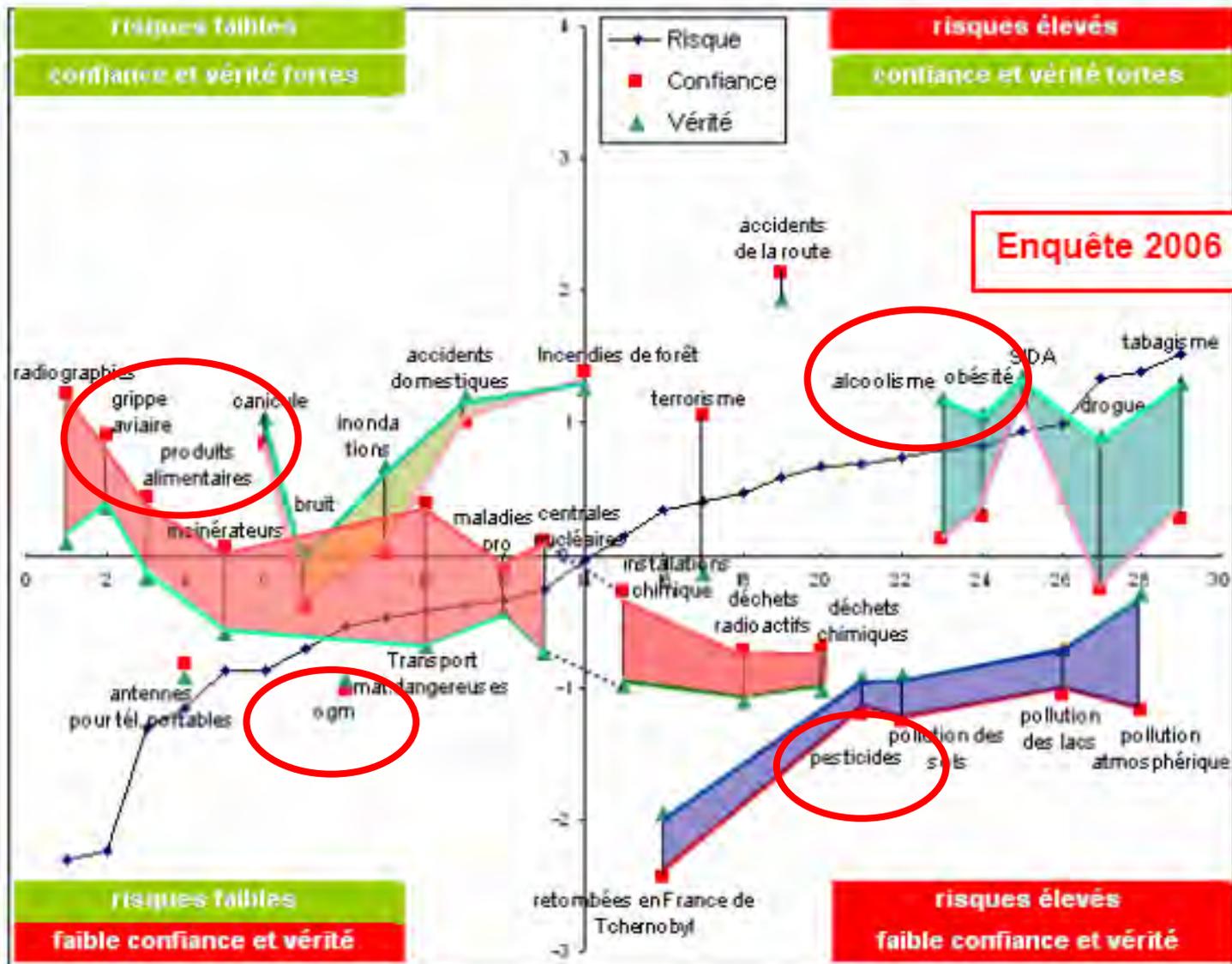
« Diriez-vous qu'aujourd'hui vous faites plus confiance ou moins confiance à la science qu'il y a une dizaine d'années ? »



# Risques perçus et confiance dans les institutions

Graphiques n°2 : comparaison des 30 situations à risques selon les trois aspects étudiés

Confiance & Vérité



Source : P.B. Joly

LISIS

LABORATOIRE INTERDISCIPLINAIRE  
Sciences Innovations Sociétés

anses 

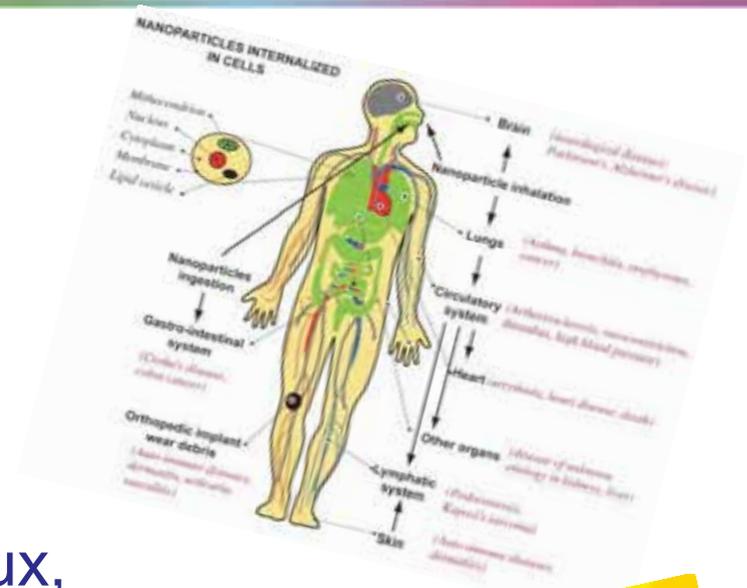
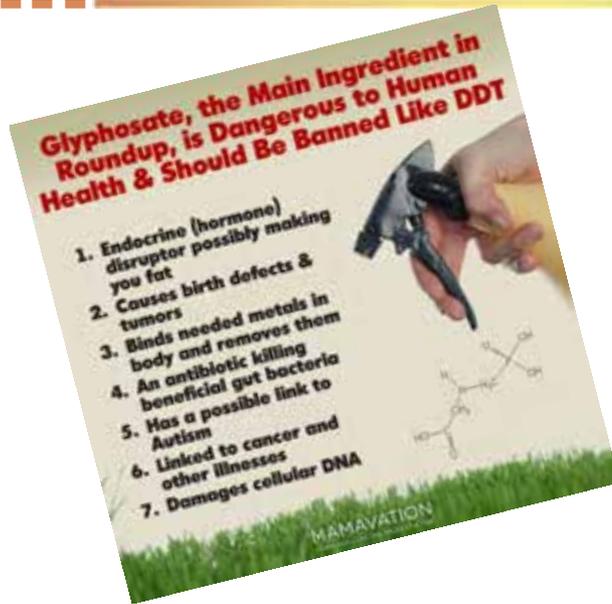
# Risques réels, risques perçus et communication

Evaluateur /  
gestionnaire  
de risque

message

Réseaux sociaux,  
ONGs, media...

Public



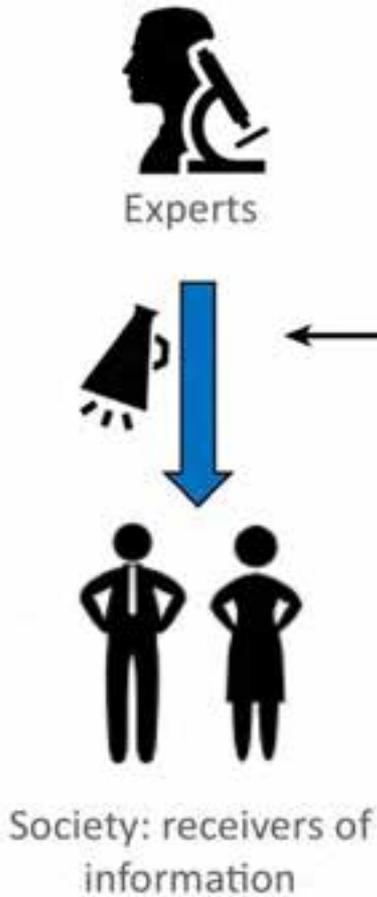
“*Post-truth*” (Oxford Dictionaries, 2016) :  
“relating to or denoting circumstances in which objective facts are less influential in shaping **public opinion** than appeals to emotion and personal belief.”

(<https://en.oxforddictionaries.com/word-of-the-year/word-of-the-year-2016> )

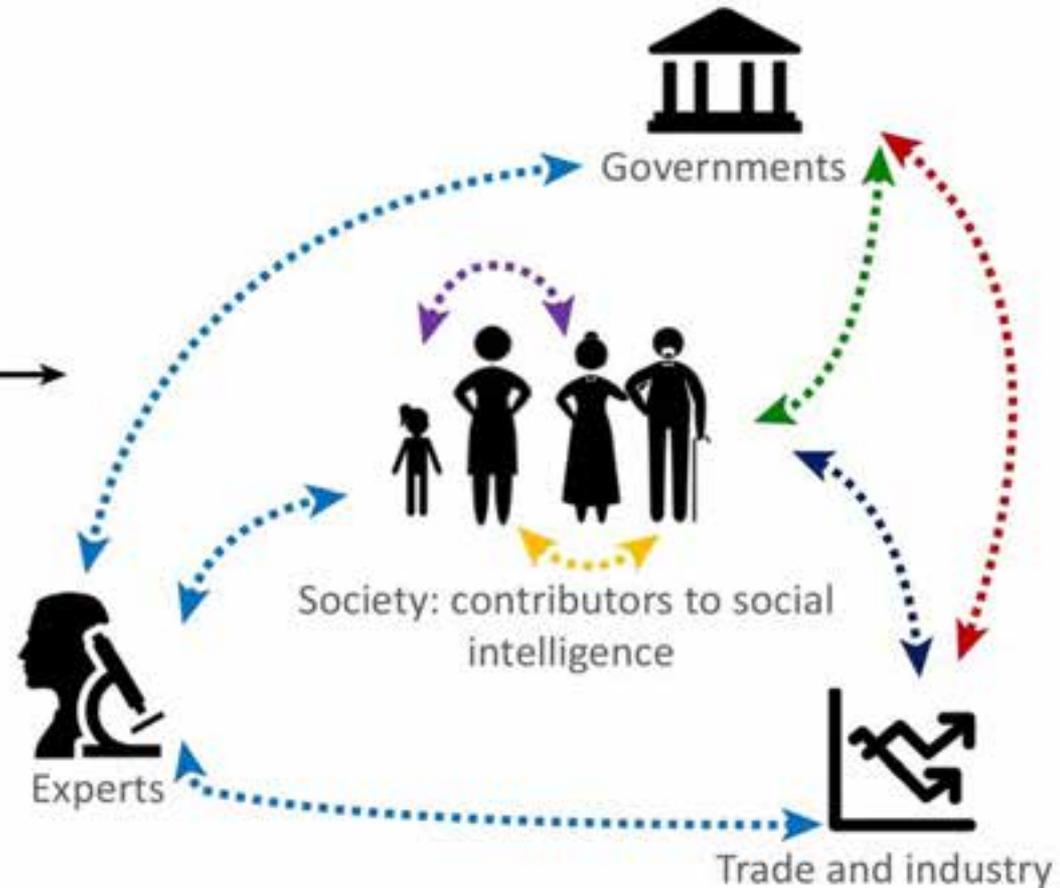


# De la « communication » sur le risque... au « dialogue » avec la société

## Deficit model

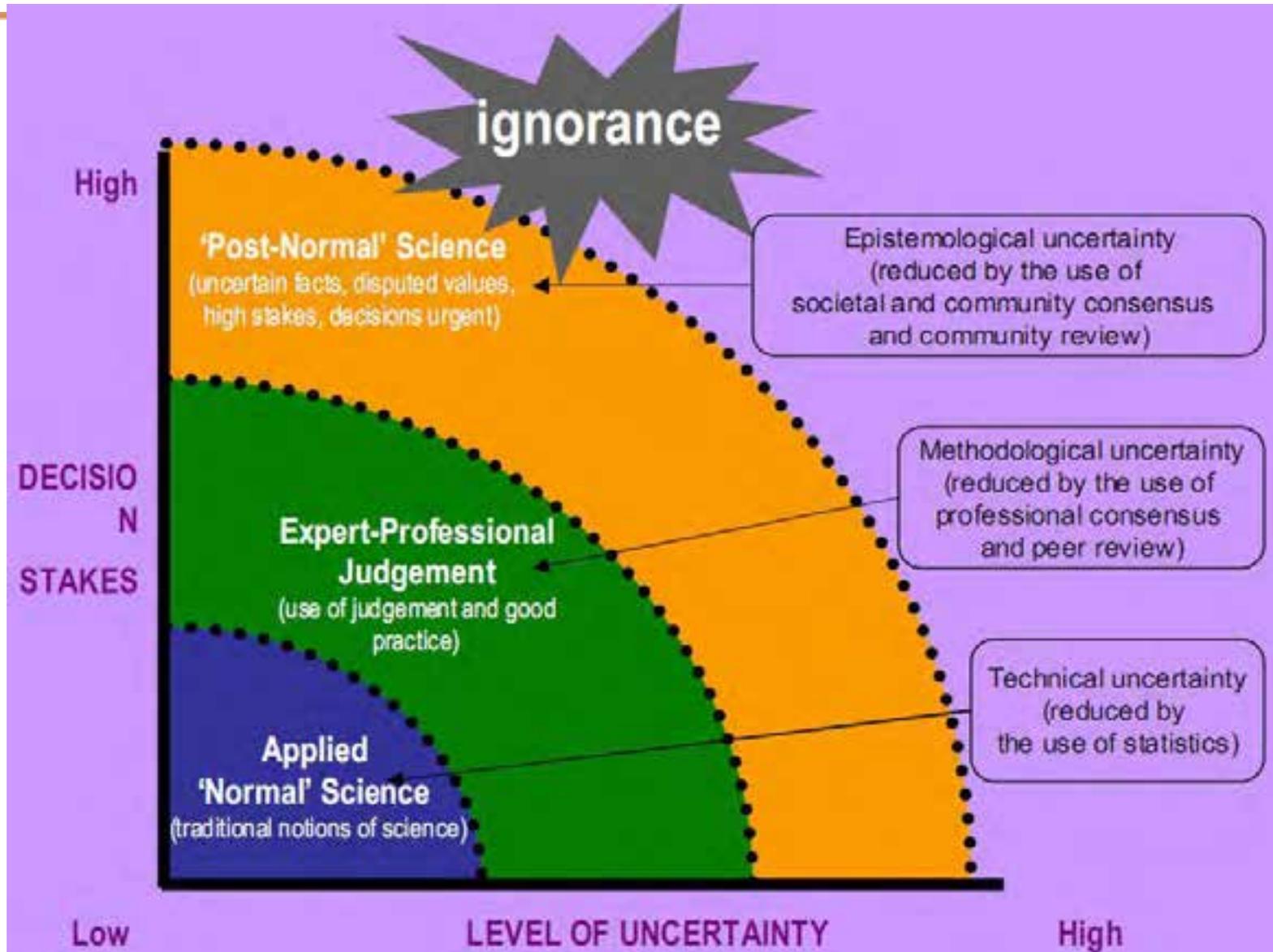


## Dialogue model



Trends in Ecology & Evolution

# Science & Décision Publique



# Anses: Valeurs fondatrices

## Indépendance, impartialité

code de déontologie et comités indépendants pouvant être saisis par les parties prenantes, les groupes d'expertise scientifique collective et pluridisciplinaire, de prévention des conflits d'intérêts, financements publics...

## Transparence

Processus d'expertise, avis minoritaires, publicité des avis, des DPI, des appels à experts et projets de recherche...



## Ouverture aux parties prenantes

Charte de l'ouverture à la société, contribution à la société civile, comités de dialogue ...

Excellence/compétence scientifique  
Sélection des experts par appels publics à candidature

**Merci pour votre attention**

