



SANTÉ-ENVIRONNEMENT ET SANTÉ-TRAVAIL NOUVELLES PERSPECTIVES DE RECHERCHES

**SÉMINAIRE DE PROSPECTIVE SCIENTIFIQUE
ET DE LANCEMENT DU PROGRAMME RECHERCHE
DU PLAN NATIONAL SANTÉ ENVIRONNEMENT ET DU PLAN SANTÉ TRAVAIL**

Document d'orientation scientifique

31 mars et 1^e avril 2005

organisé par
le ministère délégué à la Recherche

le CEA, le CEE, le CNRS, la CPU, l'INED, l'INRA, l'INSERM, l'Institut Pasteur, l'IRD,

dans le cadre du Plan national santé environnement et du Plan santé travail
en liaison avec

le ministère des Solidarités, de la Santé et de la Famille, le ministère de l'Écologie
et du Développement durable, le ministère de l'Emploi, du Travail et de la Cohésion sociale

SANTE-ENVIRONNEMENT ET SANTE-TRAVAIL NOUVELLES PERSPECTIVES DE RECHERCHES

**SÉMINAIRE DE PROSPECTIVE SCIENTIFIQUE
ET DE LANCEMENT DU PROGRAMME RECHERCHE
DU PLAN NATIONAL SANTÉ ENVIRONNEMENT ET DU PLAN SANTÉ TRAVAIL**

Document d'orientation scientifique
(édition provisoire)

La compréhension de l'influence des facteurs environnementaux sur la santé constitue un vaste champ d'investigation. Il s'agit de mesurer les expositions à ces facteurs, d'identifier leur rôle et de quantifier leur contribution dans la genèse ou l'aggravation de multiples pathologies, pour la plupart multifactorielles et dont l'étiologie reste mal connue. La connaissance de l'interaction des facteurs environnementaux avec les autres déterminants de la santé, qu'ils soient comportementaux, sociaux ou génétiques, constitue un défi pour la recherche scientifique. L'enjeu est aussi de comprendre les facteurs qui concourent à la protection de la santé des populations et les conditions qui doivent être réunies pour qu'une action ait les effets attendus. La complexité de ces questions nécessite une intensification des échanges et des collaborations entre différentes disciplines, afin de développer des méthodes, des outils d'analyse innovants, notamment en matière d'intégration des données.

Ainsi la recherche scientifique a un rôle majeur pour mesurer, diagnostiquer les phénomènes et comprendre leur dynamique d'évolution.

Face à la complexité du sujet, à la multiplicité des domaines de recherche et des disciplines concernés, à la diversité des établissements de recherche impliqués, le ministère de la recherche a mis en place une procédure originale de définition du champ et des priorités qui s'appuie :

- sur un document d'orientation scientifique, présentant les principales questions et domaines à explorer.

Avec 37 notes de synthèses thématiques, auxquelles ont participé près de 150 chercheurs de différentes disciplines¹, ce document est structuré autour de trois grands chapitres :

- déterminants environnementaux (contaminants dans les différents milieux, dynamique du vivant, modifications environnementales, expositions),
- impacts sur la santé de l'homme (troubles respiratoires, immuno-allergiques, neurologiques, musculo-squelettiques, de la reproduction, cancer, maladies infectieuses),

- santé, environnement, travail et société (déterminants sociaux et économiques, rôle des institutions et pratiques des acteurs, populations et zones à risques, modélisation des épidémies...).

Il fait le point sur les objets de recherche propres à un domaine, le potentiel de recherche en France, les manques, la dynamique scientifique à l'étranger, les priorités et les programmes de recherche envisageables.

- sur un séminaire, les 31 mars et 1^{er} avril 2005, qui réunit 45 intervenants issus des organismes de recherche et des universités, des représentants des agences d'expertises et des ministères concernés, des représentants des acteurs socio-économiques, des représentants de l'OMS, et des grands programmes scientifiques internationaux. Ce séminaire a pour objectifs de favoriser la confrontation entre les différents domaines de recherche et les différentes disciplines, de faire émerger les perspectives de collaboration interdisciplinaires et de discuter sur la définition des thématiques prioritaires.

Pour préparer la constitution des pôles santé travail, un état des lieux de la recherche, des équipes déjà mobilisées - et celles qui pourraient l'être - des thèmes abordés et des perspectives, va être demandé à une dizaine de chercheurs, issus de disciplines différentes.

Le volet recherche prévu dans le Plan national santé environnement et le Plan santé travail sera mis en œuvre à partir de 2005 dans le cadre d'un programme financé par le GIP Agence nationale de la recherche.

Il vise à mobiliser et à développer, sur des thèmes prioritaires, le potentiel de recherche fondamentale et finalisée dans les différents établissements de recherche et d'enseignement supérieur. Il permettra également de renforcer les synergies entre les différentes initiatives, de soutenir la compétitivité de la recherche française au niveau européen et international.

Ce programme doit aussi favoriser l'utilisation des connaissances par les différents acteurs, le transfert et la valorisation (à travers la recherche finalisée, l'innovation technologique, l'expertise, la prévention et l'aide à la décision publique). La mise en œuvre, à partir de 2006, d'une action de soutien à la recherche technologique (métrologie, substitution, amélioration des procédés et des pratiques, qualité de milieux, de matériaux et de produits) fera l'objet d'une concertation spécifique.

En s'attachant à mieux cerner les contours du champ de recherche, nous souhaitons que cette démarche débouche sur une forte mobilisation de la communauté scientifique.

1. Sciences biologiques et médicales, sciences physique et chimiques, sciences de la terre et de l'univers, sciences humaines et sociales.

SOMMAIRE

1 – LES DÉTERMINANTS ENVIRONNEMENTAUX

1 . 1 . LES CONTAMINANTS, LES MILIEUX, LES EXPOSITIONS

Les métaux dans l'environnement : devenir et risques pour les écosystèmes et les populations humaines

Coordinateur : Alain Boudou, Professeur, Université Bordeaux 1/CNRS, co-directeur du Programme ECODYN (Ecotoxicologie et Ecodynamique des contaminants), Programme national/ACI ECCO

Co-rédacteurs : Alain Abarnou, Responsable du Projet "Contaminants chimiques et Santé", Programme ECOSS (Environnement côtier, Sécurité, Santé), IFREMER, Brest ; Marc Babut, Président du Conseil scientifique du programme PNETOX (Programme national de recherche en Ecotoxicologie) – Cemagref, Lyon ; Laurence Denaix, Responsable de l'équipe "Biogéochimie et transferts sol-plante des éléments-traces", UMR TCEM, INRA, Bordeaux ; Eric Thybaut, Responsable de l'Unité d'Evaluation des Risques Ecotoxicologiques, INERIS

Les contaminants organiques : déterminants environnementaux de la santé des populations

Paule Vasseur, professeur de toxicologie, responsable du laboratoire santé environnementale, CNRS FRE 263, Université de Metz

Pierre Louis Toutain, pharmacologue, professeur à l'Ecole nationale vétérinaire de Toulouse

Jean –Pierre Cravedi, xéno biotiques, UMR 1089, INRA/ENVT

Résistance aux médicaments et aux pesticides (biocides)

Nicole Pasteur, directeur de recherche, Institut des sciences de l'évolution, UMR 5554 CNRS, université de Montpellier 2

Champs électromagnétiques non-ionisants

Bernard Veyret, ingénieur, physicien, directeur de recherche, CNRS, UMR 5501, Ecole nationale supérieure de chimie et de physique de Bordeaux

Isabelle Lagroye, biologiste, pharmacienne, maître de conférence à l'Ecole pratique des hautes études

Les agents physiques ionisants : le contexte réglementaire et son évolution

Anne Flüry-Herard, CEA/DSV

Approches en radiobiologie

Sylvie Chevillard, Radiobiologiste, Chef de Service Adjoint et Chef de Laboratoire, CEA

Pablo Radicella, Radiobiologiste, Chef de Laboratoire, CEA

Rémy Maximilien, Toxicologue, Adjoint au Chef de Département et de Chef de Service, CEA

Les agents physiques ionisants : approches épidémiologiques

Florent de Vathaire, directeur de recherche, directeur de l'Unité 605, INSERM

Les particules : nature, granulométries, composition

Jacques Fontan, physicien, CNRS, laboratoire d'aérodologie, Toulouse, Alain Weil, président du conseil scientifique PRIMEQUAL-PREDIT

Georges Tymen, physicien, directeur du laboratoire de recherche appliquée atmosphère-hydrosphère, université de Bretagne occidentale, Pierre Masclat, ESIGEC, université de Savoie, Jean-Paul Quisefit., LISA, université de Paris XII, Xavier Montagne, directeur de département « Carburants, lubrifiants, émissions », directeur scientifique adjoint, IFP

1 . 2 . INTERFACE MILIEUX / IMPACTS SUR LA SANTE

Nanoparticules et santé

Coordinateurs : Dr. Jorge Boczkowski, directeur de Recherche INSERM, Unité INSERM 700, Faculté de Médecine X. Bichat ; Dr.Eric Gaffet, directeur de Recherche CNRS European Academy of

Sciences NanoMaterials Research Group NRG, UMR 5060 CNRS / UTBM ; Dr Alain Lombard ATOFINA, Akermagroup Dpt Toxicology & Environment

Co-auteurs : Dr. Benoît Hervé-Bazin, Institut National de Recherche et de Sécurité, INRS Département Direction Scientifique, chargé de mission ; Dr. Christophe Proust, animateur Scientifique Direction des Risques Accidentels INERIS ; François Tardif, CEA

Nouvelles technologies d'analyse de la toxicité des polluants de l'environnement

Coordinateurs : Robert Barouki, U490, unité de Toxicologie moléculaire, université de Paris 5

Co-auteurs : Roger Rahmani, DR2 INSERM, INRA, Sophia Antipolis, Jean-François Savouret, DR2 INSERM, INSERM UMR-S 530, Université Paris5, Olivier Fardel, PU-PH d'Hématologie, INSERM UMR-S 620, Université de Rennes 1, Thierry Pineau, DR2 INRA, INRA, Toulouse, Jean-Marc Pascussi, CR2 INSERM, INSERM UMR-S 632, Montpellier, Patrick Balaguer, CR1 INSERM, INSERM UMR-S 540, Montpellier

Aspects fondamentaux de la toxicologie

Jean-Jacques Leguay, toxicologie nucléaire, directeur adjoint des sciences du vivant, CEA ; Rémy Maximilien, adjoint du chef de département de radiobiologie, chef de service de radiotoxicologie et cancérologie appliquée, CEA ; Daniel Marzin, professeur de toxicologie, faculté de pharmacie, université de Lille 2, chef du service de toxicologie à l'Institut Pasteur de Lille

Sciences chimiques santé et environnement

Marie-Claire Lasne, professeur, UMR 6507, université de Caen, directeur scientifique adjoint, département des sciences chimiques, CNRS ; Marc Ledoux, directeur de recherche, laboratoire des matériaux, surfaces, et procédés pour la catalyse, université Louis Pasteur Strasbourg 1, directeur scientifique du département sciences chimiques du CNRS

1 . 3. LES AGENTS BIOLOGIQUES ET LEUR DIVERSITE

Ecologie de la santé : facteurs responsables de l'émergence, du maintien et de l'évolution des agents étiologiques en santé publique, vétérinaire et végétale

Jean-François Guégan, GEMI-UMR 2724 IRD-CNRS, Equipe "Evolution des Systèmes Symbiotiques", François Renaud, CNRS

Ecologie des agents pathogènes : modification de l'environnement et risques infectieux

Benoît Cournoyer, Ecologie microbienne, UMR 5557, Université Claude Bernard Lyon 1

Philippe Glaser, laboratoire de Génomique des microorganismes pathogènes, Institut Pasteur

Les zoonoses émergentes et ré-émergentes

Pascal Boireau, directeur, unité mixte de recherche Biologie moléculaire et immunologie parasitaires et fongiques (UMR 956), INRA, AFSSA, Université de Paris XII

Les bio-toxines

Dr. Pierre Galtier, UR66 Pharmacologie-Toxicologie INRA Toulouse, directeur du Laboratoire de Pharmacologie-Toxicologie UR66 INRA ; Dr. Daniel Gillet, chef de group, Département d'Ingénierie et d'Etudes des Protéines, Direction des Sciences du Vivant, CEA-Saclay ; Pr. Simone Puiseux-Dao, Professeur Emérite au Muséum National d'Histoire Naturelle, Toxicologie cellulaire et environnementale, USM 505, Muséum National d'Histoire Naturelle

1 . 4. CHANGEMENTS GLOBAUX ET IMPACTS SUR LA SANTÉ

Une approche déterministe – expérimentale et par modélisation – des relations entre le changement climatique et la santé

Jean-Pierre Lacaux, physicien, MEDIAS-France, CNES, Yves Tourre, physicien, directeur, MEDIAS-France, CNES

Climat et maladies infectieuses

Cecile Viboud, épidémiologiste, Division of International Epidemiology and Population Studies
Fogarty International Center / National Institutes of Health

Climat et santé

Alain-Jacques Valleron, professeur, Unité de Santé Publique de l'Hôpital Saint-Antoine et Inserm
U707

2 - LES IMPACTS DES CONDITIONS ENVIRONNEMENTALES SUR LA SANTÉ HUMAINE

Pathologies respiratoires et environnement

Coordinatrices : Francelyne Marano, professeur, laboratoire de cytophysiologie et toxicologie cellulaire, université de Paris 7 – Denis Diderot
Isabella Annesi-Maesano, INSERM, U472 Epidémiologie et biostatistique

Co-auteurs :

Michel Aubier, PUPH, directeur de l'unité 408, mécanismes physiopathologiques de l'insuffisance respiratoire et des complications de l'anesthésie, Faculté de médecine Xavier Bichat,
Jacques Ameille, PUPH, Université de Versailles Saint Quentin en Yvelines, Hôpital Raymond Poincaré

Patrick Brochart, EA3672, université de Bordeaux 2

Denis Charpin, service de pneumologie-allergologie, Hôpital nord et Faculté de médecine de Marseille, UPRES 1784

Frédéric De Blay, service des maladies respiratoires, CHU Strasbourg

Roger Marthan, directeur de l'Unité 0356, Physiopathologie de la réactivité bronchique et vasculaire, INSERM, université Victor Ségalen Bordeaux2

Jean-Claude Pairon, INSERM E0337, université de Paris 12

Marie-Claude Jaurand, INSERM U674, université de Paris 7

Les pathologies immuno-allergiques

Michel Aubier, PUPH, unité 700, physiopathologiques et épidémiologie de l'insuffisance respiratoire, Faculté de médecine Xavier Bichat,

Hans Yssel, INSERM, U454, Immunologie de l'inflammation,

Roger Marthan, directeur de l'Unité 0356, Physiopathologie de la réactivité bronchique et vasculaire, INSERM, université Victor Ségalen Bordeaux2,

Anne Tsicopoulos, U416, Mécanismes cellulaires et moléculaires de la réaction inflammatoire en pathologie immuno-allergique respiratoire; INSERM, Institut Pasteur

Immunité et environnement

Rédacteurs :

Pr. Daniel Olive, professeur des Universités de la Méditerranée, CHU de Marseille et Centres régionaux de lutte contre le Cancer, responsable de l'IFR137 Institut de Cancérologie et d'Immunologie de Marseille, responsable du laboratoire d'Immunologie des tumeurs, Inserm UMR599.

Dr Jean-Pierre Gorvel, directeur de recherche CNRS, responsable du laboratoire des interactions cellule hôte-pathogènes, directeur du GDR CNRS Biodéfense, directeur-adjoint du Centre d'Immunologie Inserm-CNRS-Université de la Méditerranée de Marseille-Luminy : CIML.

Contributions : Anne-Marie Schmitt-Verhulst, Directeur de recherche Inserm, CIML ; Eric Vivier, professeur de l'Université de la Méditerranée, CIML ; Philippe Naquet, Professeur de l'Université de la Méditerranée, CIML, Claudine Schiff, Directeur de recherche Inserm, CIML ; Pascal Poignard, Professeur de l'Université de la Méditerranée, CIML ; Claude Mawas, directeur de recherche Inserm, directeur scientifique Institut Paoli Calmettes, Centre régional de lutte contre le Cancer de Marseille ; Bernard Malissen, directeur de recherche CNRS, directeur du CIML.

Atteintes à la reproduction

Bernard Jegou, directeur de l'Unité 625, Groupe d'étude de la reproduction chez l'homme et les mammifères, université de Rennes 1

Lecteurs :

Daniel Vaimant, unité de génétique biochimique et cytogénétique, INRA, INSERM 709, CHU Cochin

J. Auger, EA 1752, université de Paris 5, CHU Cochin, CECOS

Y. Comarnous, INRA-CNRS, UMR 6175

Sylvaine Cordier, INSERM U 625, université de Rennes 1

F. Ferré, INSERM U 709, CHU Cochin

G ; Monod, INRA SCRIBE

Alfred Spira, INSERM-INED, U 569, Université de Paris 11

Patrick Thonneau, INSERM EA 3694, CHU Toulouse

Daniel Vaimant, INRA, INSERM U 709, CHU Cochin

Effets neurosensoriel

Isabelle Baldi, maître de conférence, laboratoire santé travail, université de Bordeaux 3

Alexis Elbaz, INSERM U708, neuroépidémiologie

Cancer

Alain Sarasin, directeur UPR 2169, CNRS, Institut Gustave Roussy

Jacqueline Clavel, épidémiologue, U170, recherche épidémiologiques et statistiques sur l'environnement et la santé

Interaction gènes environnement

Sylvaine Cordier, épidémiologiste, INSERM, U 625, Groupe d'étude de la reproduction chez l'homme et les mammifères, université de Rennes 1

Les maladies infectieuses

Jean Michel Alonso, Unité des Neisseria, département de médecine moléculaire, Institut Pasteur

Les troubles musculosquelettiques

Yves Roquelaure, Praticien Hospitalier, CHU d'Angers

Michel Pousson, biomécanique du muscle, ERM 207, INSERM

3 – SANTE, ENVIRONNEMENT, TRAVAIL ET SOCIÉTÉ

3.1. INSTITUTIONS, SAVOIRS, ACTEURS, PRATIQUES

Santé / environnement : des savoirs aux pratiques

Danièle Carricaburu, sociologue, maître de conférence à l'Université de Rouen, chercheure au GRIS et chercheur associé au CERMES,

Contributeurs : Billaud Jean-Paul, sociologie, DR CNRS, Directeur du LADYSS/Paris X ; Bourdelais Patrice, histoire, Directeur d'Etudes à l'EHESS ; Bungener Martine, économie, DR CNRS, Directrice du CERMES (CNRS/INSERM.EHESS) ; Deverre Christian, sociologie, DR INRA, Avignon ; Dodier Nicolas, sociologie, DR INSERM, Directeur d'Etudes à l'EHESS, Groupe de Sociologie Politique et Morale (EHESS) ; Fainzang Sylvie, anthropologie, DR INSERM, CERMES ; Fassin Didier, anthropologie, DR INSERM, Directeur d'Etudes à l'EHESS, Directeur du CRESP/Paris XIII ; Hassenteufel Patrick, Science Politique, Professeur des Universités, Rennes I, Directeur du CRAPE (Centre de Recherche sur l'Action Politique en Europe) ; Hermitte Marie-Angèle, Droit, DR CNRS, Directeur d'Etudes à l'EHESS, Centre de Recherche en Droit privé Paris I/CRDST ; Memmi Dominique, science politique, DR CNRS, CSU (Cultures et Sociétés Urbaines) ; Moatti Jean-paul, Economie, DR INSERM, Université de la Méditerranée, Directeur de l'Unité 379, Epidémiologie et Sciences sociales Appliquées à l'Innovation Médicale ; Mougnot Catherine, sociologie, Université de Liège, SEED (Socio économie de l'Environnement et du Développement), Arlon (Belgique) ; Pierret Janine, sociologie, DR CNRS, CERMES ; De Pourville Gérard, Gestion, DR CNRS, CREGAS

(INSERM) ; Rabeharisoa Vololona, sociologie, Maître-Assistante, Ecole Nationale des Mines de Paris Centre de Sociologie de l'Innovation ; Salem Gérard, Géographie, Professeur à Paris X ; Torny Didier, sociologie, CR INRA, CERMES ; Truchet Didier, Droit, Professeur à l'Université Panthéon-Assas (Paris II), président de l'Association française de droit de la santé, chargé de mission scientifique et pédagogique à la Direction de l'enseignement supérieur

Santé /environnement : aspects juridiques

Didier Truchet, professeur de droit public, université de Panthéon-Assas, chargé de mission à la direction de l'enseignement supérieur, président de l'Association française de droit de la santé

Economie de l'environnement et économie de la santé : une synergie potentielle

Jean-Paul Moatti, économiste, professeur, Université de la Méditerranée & INSERM U 379 (Marseille)

Santé, travail et sociétés

Coordinateurs : Michel Gollac, conseiller scientifique au Centre d'étude de l'emploi, Philippe Askenazy, économiste, URA 922, Cepremap, Corinne Gaudart, ergonome, CNRS, Centre d'Etude de l'Emploi

Contributeurs et relecteurs : P.Y. Verkindt, juriste, Université de Lille ; I. Niedhammer, Inserm ; l'épidémiologie, F. Daniellou, ergonome, Université de Bordeaux-2 ; P. Falzon, ergonome CNAM ; F. Six (Lille-3) ; Ph. Lefebvre et J-C Sardas, gestion, Centre de Gestion scientifique, Ecole de mines de Paris ; C. Omnès, historienne, université de Versailles-Saint-Quentin en Yvelines ; Ph. Davezies, médecine du travail, Université de Lyon-1 ; Y. Clot, psychologue, CNAM ; G. Balazs, CEE ; P. Bernard, Université de Montréal ; A. d'Iribarne, Lest ; M. Lorient, laboratoire Georges-Friedmann ; S. Marklund, ALI, Stockholm ; G. Mauger, Cse-Iresco, Paris ; P. Paoli, European Agency for Safety and health at work , Bilbao ; A. Parent-Thirion, FEACTION, Dublin ; T. Périlleux, Université Catholique de Louvain ; P. Rozenblatt, Université de Lyon-2 ; G. de Terssac, sociologue, CERTOP, Toulouse ; C. du Tertre, Université Paris 7 ; A. Thébaud-Mony, Inserm ; C. Trontin, INRS, Nancy ; P. Vendramin, FTU-Namur

Propositions pour une nouvelle approche des risques de santé-travail et santé-environnement

Claude Gilbert, politologue, directeur de recherche CNRS, Directeur de recherche CNRS (PACTE/Cerat), Axe Risques et Crises collectifs (MSH-Alpes)

Apport au champ santé et environnement des recherches conduites dans les pays du sud

Jacques Charmes, directeur du département Santé et société, IRD, Bernadette Murgue, Vincent Robert, Doris Bonnet, chargés de mission au Département « Sociétés et santé », IRD

3.2. SURVEILLANCE, MODÉLISATION MATHÉMATIQUE ET ANALYSE CONTEXTUELLE

Système de surveillance en temps réel et modélisation mathématique des épidémies : alerte précoce, prévision et évaluation de stratégie de prévention

Antoine Flahault, Inserm unité 707, Université Pierre et Marie Curie

L'analyse contextuelle en épidémiologie sociale : avancées et perspectives

Basile Chaix et Pierre Chauvin, Epidémiologiste, équipe de recherche sur les déterminants sociaux de la santé et du recours aux soins, Paris. Unité de recherche 707 « Epidémiologie, systèmes d'information, modélisation », INSERM

Environnement et santé des enfants : enjeux pluridisciplinaires

Henri Leridon, INED, INSERM

Sylvaine Cordier, épidémiologiste, INSERM, U 625, Groupe d'étude de la reproduction chez l'homme et les mammifères, université de Rennes 1

1

LES DÉTERMINANTS ENVIRONNEMENTAUX

1.1

LES CONTAMINANTS, LES MILIEUX, LES EXPOSITIONS

Les diverses activités industrielles, agricoles, domestiques, des secteurs du transport ou de l'équipement, émettent des polluants organiques (phytosanitaires, hydrocarbures, biocides...), métalliques (mercure, cadmium, cuivre, plomb...), des particules, des rayonnements non-ionisants et ionisants.

Analyser, voire modéliser, les transferts des polluants, des contaminants, vers les animaux et vers les humains nécessite de connaître le fonctionnement des milieux (sols, eau, air...), de pouvoir définir la biodisponibilité des polluants, la réactivité du contaminant initial et également des produits de dégradation.

Le spectre granulométrique et la nature chimique des particules en fonction de leur dimension doivent être mieux connus à l'émission et dans les différents types d'atmosphère. Les différentes sources devraient également être inventoriées.

La connaissance de l'impact éventuel des champs électromagnétiques non-ionisants issus du transport de l'électricité implique de mieux connaître le niveau d'exposition de la population aux différentes sources. L'appréciation des effets de l'utilisation des téléphones portables implique de poursuivre les travaux en cours sur la caractérisation des expositions en fonction des appareils utilisés, de leurs conditions et modalités d'utilisation.

Si de nombreux travaux ont été consacrés à l'étude des rayonnements ionisants dans le domaine des fortes doses, les effets des faibles doses sont encore peu connus. L'amélioration des capacités de caractérisation des expositions des populations aux diverses sources de radiations ionisantes, dont les origines, types d'intensités et fréquences d'expositions sont très variées dans le temps, dans l'espace et d'une personne à l'autre, est là-aussi indispensable.

Eviter ou limiter les impacts négatifs de l'apparition de résistance aux biocides (médicaments et pesticides) sur l'efficacité de la lutte contre les agents pathogènes, les vecteurs de ces pathogènes, les ravageurs des cultures ou contre la prolifération cellulaire implique d'améliorer les connaissances des mécanismes de l'évolution dynamique de la résistance, de développer de nouveaux biocides.

La mise au point de méthodes permettant de déterminer l'exposition des personnes ou des populations aux nuisances environnementales est un enjeu scientifique important. Il s'agit de développer, tant une approche directe à partir de mesurages personnalisés ou micro-environnementaux de polluants, qu'une approche indirecte par modélisation en intégrant les différentes sources d'exposition. Une attention particulière doit être portée à la mise au point et à la validation d'indicateurs biologiques d'exposition.

Les métaux dans l'environnement : devenir et risques pour les écosystèmes et les populations humaines

Alain Boudou¹, en collaboration avec Alain Abarnou²,
Marc Badut³, Laurence Denaix⁴ et Eric Thybaud⁵

1. Co-Directeur du Programme ECODYN (Ecotoxicologie et Ecodynamique des contaminants), Programme national/ACI "ECCO" - Professeur, Université Bordeaux 1/CNRS
2. Responsable du Projet "Contaminants chimiques et Santé", Programme ECOSS (Environnement côtier, Sécurité, Santé), IFREMER, Brest
3. Président du Conseil scientifique du programme PNETOX (Programme national de recherche en Ecotoxicologie) – Cemagref, Lyon
4. Responsable de l'équipe "Biogéochimie et transferts sol-plante des éléments-traces" UMR TCEM, INRA, Bordeaux
5. Responsable de l'Unité d'Evaluation des Risques Ecotoxicologiques, INERIS, Verneuil-en-Halatte

Contexte scientifique

Contamination métallique des systèmes terrestres

Les écosystèmes terrestres sont très sollicités pour la production agricole, végétale et animale, afin de nourrir les populations humaines. Par ailleurs, depuis la révolution industrielle, les activités anthropiques ont fortement contribué à contaminer ces écosystèmes. Via l'atmosphère, l'ensemble des surfaces terrestres reçoit une contamination métallique diffuse, à laquelle viennent s'ajouter des contaminations plus ponctuelles, suivant l'usage des sols.

Contrairement au concept de "sol épurateur", largement répandu dans les années 50-60, les sols sont actuellement considérés comme des "systèmes accumulateurs" vis-à-vis de la plupart des métaux. Certains éléments métalliques seraient rémanents sur au moins une centaine d'années. Les problèmes deviennent souvent cruciaux lors de contaminations anciennes (sols à proximité d'industries polluantes, sols contaminés par des épandages de déchets) et de changement d'occupation des sols (par exemple, sols viticoles contaminés par le cuivre via la bouillie bordelaise et reconvertis en agriculture traditionnelle, suite à l'arrachage du vignoble). De plus, le sol est le grand réservoir à partir duquel se font la majorité des transferts vers les autres compartiments de l'écosystème, notamment les eaux de surface et souterraines et la composante biologique qui leur est associée.

Cette contamination implique de considérer différentes voies d'exposition à l'égard des populations humaines : ingestion directe de particules de sol dans les zones à proximité de sols fortement contaminés ; contact cutané ; ingestion alimentaire. La santé humaine est rarement affectée par des toxicités aiguës, sauf dans des cas d'expositions professionnelles, d'accidents ou de contaminations des aquifères utilisées pour l'eau de consommation (exemple de la pollution par l'arsenic au Bangladesh - Ghosh et al., 2004; Roychowdhury et al., 2005). En France, 50 % du cadmium et du plomb absorbés par les individus "non fumeurs" proviendraient de produits d'origine végétale : céréales, fruits et légumes (Decloître, 1998). Pour correctement évaluer les risques de contamination chronique de la chaîne alimentaire, il faut impérativement considérer l'entrée de métaux via les végétaux terrestres. Conscients de manière plus ou moins rationnelle de ces risques, les consommateurs demandent des produits alimentaires sains et exigent une agriculture productrice de végétaux et animaux non contaminés (syndrome Bonduelle, polémique autour des incinérateurs, ...). Ainsi, des normes européennes sur les taux de métaux (Cd, Pb, Hg) dans les productions végétales et animales ont été édictées récemment (EC 466/2001). L'agriculture se trouve donc face à une pression très forte au regard du respect de ces normes et de la demande sociétale, le dilemme étant de devoir produire des végétaux exempts de métaux sur des sols dont la contamination métallique est importante et continue de s'accroître sur de nombreux agrosystèmes.

Face à cette situation, il faut donc : (i) appréhender les mécanismes de transfert au niveau de la chaîne "sol-eau-plante-animal", pour des niveaux de contamination souvent faibles à modérés, correspondant à des conditions d'exposition chronique ; (ii) mettre en place une prévision des risques, à court et long termes ; (iii) produire des valeurs seuils de référence pour les sols et les produits alimentaires qu'ils génèrent ; (iv) établir une gestion des sols actuellement contaminés, via des

procédures de décontamination ou *via* une diminution de l'exposition et des transferts, par des méthodes peu coûteuses et facilement applicables sur de grandes superficies.

En France, un réseau national de surveillance de la qualité des sols et de leur contamination par les éléments-traces (RMQS) a été mis en place en 2001 par le GIS "Sol" (Ministère de l'Ecologie et du Développement Durable, Ministère de l'Agriculture, Ademe, IFEN et INRA). Concernant les productions végétales, quelques enquêtes, comme par exemple le projet QUASAR (Sappin-Didier et al., 2002) sur les niveaux de concentration en métaux des grains de blé cultivé sur des sols non contaminés (programme INRA-Arvalis), ont été réalisées et ont permis d'acquérir des données de référence et de soulever des questions de recherche. Néanmoins, aucun réseau national ouvert n'existe sur les relations entre les contaminations des sols et des végétaux.

Les résultats scientifiques acquis ont clairement mis en évidence qu'il n'existait aucune relation directe entre la concentration totale d'un métal dans un sol et la concentration accumulée dans les végétaux. Ainsi, des approches d'évaluation des risques basées sur des coefficients de transferts, se sont révélées inefficaces. De même, les relations statistiques établies entre des paramètres relatifs aux sols et aux plantes ne sont généralement pas extrapolables à des situations autres que celles qui ont permis de les établir (Römkens et al., 1999; Sauvé et al., 2000; McBride, 2002).

Il faut donc pouvoir définir la biodisponibilité des métaux dans les sols, sur des bases biogéochimiques, afin d'obtenir des résultats génériques. Afin de pouvoir correctement analyser, voire modéliser, les transferts vers les animaux et *in fine* les humains, il faut également considérer la spéciation des métaux dans les organes végétaux.

Les mécanismes influant sur la biodisponibilité des métaux dans les écosystèmes terrestres sont très divers et varient en fonction des facteurs biotiques (exsudations racinaires, action de la microflore, transformation par la macrofaune, ...) et abiotiques (pH, complexation, conditions rédox, ...), à différentes échelles (Peijnenburg et al., 1997). Si la plupart des mécanismes mis en jeu sont aujourd'hui connus, il est encore difficile de les hiérarchiser et de les quantifier ; or, ces étapes sont absolument nécessaires pour élaborer des outils de modélisation prédictive, qui sont actuellement demandés par les décideurs et les gestionnaires de l'environnement.

Contamination métallique des systèmes aquatiques

Les systèmes aquatiques continentaux (eaux courantes, systèmes lacustres) et marins (estuaires, zones côtières, zones du large) représentent des réceptacles pour la quasi-totalité des contaminants, *via* les apports directs et indirects, d'origine naturelle et surtout anthropique.

Pour les métaux toxiques (mercure, cadmium, cuivre, plomb, ...), de nombreuses études menées *in situ* ont mis en évidence l'importance de ces transferts. Toutefois, au regard des risques sanitaires pour les populations humaines, les métaux présents dans les biotopes aquatiques ne présentent que rarement des risques directs (eau de boisson, baignade, ...), les concentrations mesurées dans l'eau étant le plus souvent faibles, voire très faibles (μg ou ng/litre). Par contre, la composante biologique de ces systèmes peut concentrer, à l'échelle des organismes (bioaccumulation) et/ou des chaînes et réseaux trophiques (bioamplification), certains métaux et conduire à des concentrations parfois extrêmement élevées, nettement supérieures aux normes de consommation établies aux niveaux national et international. Elles atteignent des niveaux préjudiciables par rapport aux utilisations habituelles des milieux aquatiques, notamment lors de l'exploitation des ressources vivantes, et, *in fine*, à la santé humaine. Tel est le cas du cadmium chez les bivalves (Wang and Fisher, 1997) ou du méthylmercure chez des espèces situées en fin de chaîne alimentaire (poissons piscivores) (Cordier et al., 2002; Frery et al., 2001; Wiener et al., 2002). Pour le milieu marin par exemple, l'IFREMER a mis en place, à la fin des années 70, le Réseau National d'Observation (RNO, 2004) des niveaux de contamination des zones côtières françaises, couplé depuis 2001 à une Cellule d'analyse des risques chimiques (ARC), en association avec l'INERIS. Parallèlement à ces risques de transfert vers les populations humaines, étroitement dépendants de la fréquence et de l'importance des prises alimentaires, les métaux peuvent engendrer des atteintes structurales et fonctionnelles sur les écosystèmes aquatiques. Ces atteintes ne sont généralement pas directement corrélées aux concentrations mesurées au sein des biotopes aquatiques, car elles dépendent de leur biodisponibilité, qui est elle-même conditionnée par la spéciation chimique des éléments¹ (Campbell, 1995). Les capacités de bioaccumulation des métaux à l'échelle des organismes sont extrêmement variables selon les conditions d'exposition, les propriétés des barrières épithéliales ou membranaires aux interfaces entre les êtres vivants et le milieu environnant et, *in fine*, les modalités de stockage à l'échelle tissulaire et cellulaire. Une nouvelle fois, les concentrations métalliques mesurées dans les compartiments biologiques ne sont pas directement corrélées aux effets toxiques engendrés, à cause

¹ Spéciation chimique : ensemble des réactions de complexation des métaux avec les ligands inorganiques et organiques présents dans les phases particulaires et dissoutes des biotopes aquatiques (colonne d'eau, sédiments).

notamment d'un ensemble complexe de réactions d'adaptation ou de défense, dont l'efficacité varie considérablement selon l'espèce ou le stade de développement considéré, les conditions d'exposition... Tel est le cas, par exemple, de la biosynthèse inductible des métallothionéines (MTs), protéines cytosoliques riches en soufre (30% de cystéine en moyenne), capables de séquestrer une part importante des métaux thiooprives (Cd, Cu, Zn, HgII...) qui accèdent aux compartiments intracellulaires (Miles et al., 2000; Nordberg, 1998).

Principales questions scientifiques et objets de recherche

Contamination métallique des systèmes terrestres

L'état actuel des connaissances scientifiques et de leurs applications dans une perspective de gestion raisonnée de l'environnement et de réduction des risques à l'égard des espèces terrestres et des populations humaines, met en évidence plusieurs domaines d'investigation prioritaires au regard des enjeux :

- étude du devenir des métaux dans le *continuum* "sol-eau-plante-animal", avec une priorité à l'analyse et la modélisation de la spéciation chimique, afin de prévoir les niveaux réels d'exposition des organismes dans les écosystèmes terrestres ;
- analyse de la toxicité des métaux ingérés par voie alimentaire, en fonction de la nature de l'aliment et de la spéciation du métal dans celui-ci ;
- prise en compte de la multi-contamination des agrosystèmes ;
- évaluation des risques, principalement dans un contexte d'exposition chronique et de multipollution (présence conjointe de métaux et de contaminants organiques) ;
- définition des voies d'actions de l'homme, en particulier en terme de gestion agronomique des terres ou d'itinéraires zootechniques, pour limiter les transferts vers les chaînes alimentaires.

Contamination métallique des systèmes aquatiques

Les questions de recherche doivent concerner d'une part, le devenir des métaux au sein des compartiments abiotiques et biotiques des systèmes aquatiques et les effets toxiques qui peuvent en résulter, et, d'autre part, la contribution des milieux aquatiques à l'exposition des populations humaines aux éléments métalliques, conjointement à une démarche plus globale sur l'ensemble des contaminants chimiques (pesticides, HAP, médicaments, perturbateurs endocriniens...). Elles doivent également contribuer à une meilleure analyse des risques en terme de santé publique, en diversifiant les voies d'approche pour accroître la compréhension des mécanismes toxicologiques mis en jeu et en se plaçant résolument dans des conditions représentatives de celles rencontrées sur le terrain (expositions le plus souvent chroniques, dans un contexte de multi-pollution).

Les mécanismes mis en jeu, depuis les sources de pollution jusqu'aux transferts vers l'Homme et aux effets toxiques qui peuvent en découler, résultent des actions et des interactions entre un très grand nombre de facteurs : facteurs abiotiques (physico-chimie des milieux), facteurs biotiques (caractéristiques structurales et fonctionnelles des êtres vivants) et facteurs de contamination (diversité des produits toxiques, spéciation chimique/biodisponibilité, écodynamique...). Ils ne peuvent être analysés que par des approches résolument pluri-disciplinaires et intégrées, à l'interface entre la géochimie (devenir des métaux dans l'environnement – spéciation chimique et biodisponibilité), l'écotoxicologie (interactions métaux/êtres vivants), l'épidémiologie (inventaire des niveaux de contamination à l'échelle populationnelle), la toxicologie humaine (atteintes somatiques et germinales).

Toutes ces problématiques reposent sur une demande sociétale forte, qui tend à privilégier la qualité des aliments provenant directement des milieux naturels mais aussi de l'élevage (aquaculture, conchyliculture) : la polémique en janvier 2004 sur la contamination des saumons est particulièrement révélatrice à cet égard (Hites et al., 2004). En réponse au principe de précaution, les estimations des risques sanitaires liés aux métaux présents dans les aliments conduisent, dans la majorité des cas, à un abaissement significatif des normes et recommandations concernant la consommation des espèces aquatiques², avec de fortes incidences socio-économiques.

² Pour le cadmium par exemple, la norme européenne relative aux bivalves (huîtres, moules, coques, palourdes, ...) a été divisée d'un facteur 2 au printemps 2002 (5 µgCd/g de corps mou, poids sec). Pour le mercure, la dose de référence (RfD) du méthylmercure a été divisée par 3 en 1995 par l'US-EPA (0,1 µg/kg/j) ; plusieurs instances internationales envisagent de faire passer de 0,5 à 0,3 µgHg/g (poids frais) la norme "poisson" (Hg dans le muscle) et de 10 à 4,4 µg/g la valeur de référence dans le cheveu (indicateur du taux d'imprégnation de l'organisme humain par le MeHg, via les apports alimentaires).

Dynamique scientifique à l'étranger

Les préoccupations à l'interface "Environnement/Santé" et les programmes de recherche qui s'y rattachent sont beaucoup plus développés dans de nombreux pays – Etats-Unis, Canada, Suède, Pays-bas, Allemagne, Espagne, Japon – qu'en France. Il faut impérativement, dans une première phase, dresser un inventaire des voies d'approche et des connaissances acquises, maintenir une veille documentaire systématique et s'intégrer dans les réseaux existants, *via* des contacts avec les Agences nationales et internationales en charge de l'environnement et des problèmes de sécurité alimentaire.

Parmi les programmes de recherche résolument interdisciplinaires, abordant les différentes composantes de la problématique "Environnement/Santé", citons, à titre d'exemple, le réseau COMERN sur le mercure au Canada (Resp. M. Lucotte, UQAM). Mis en place en 2001, pour une durée de 5 ans, il repose sur un réseau composé d'une cinquantaine d'équipes (Universités, Instituts de Recherche, Ministères canadiens, Environment and Health Canada, Industries, US EPA, ...), avec de très importants moyens financiers (fonctionnement, équipement, bourses de thèse et post doctorats). L'objectif premier de ce programme est de développer à l'échelle du Canada une approche intégrée du cycle biogéochimique du mercure, incluant les voies de transfert vers les populations humaines et les risques toxicologiques, tout en privilégiant les aspects "appliqués", en relation étroite avec la demande sociétale et les politiques d'aménagement du territoire canadien.

D'autres programmes similaires ont été mis en place aux Etats-Unis sur de nombreux éléments toxiques (Hg/MeHg, Cd, Cu, Mn, Al, As, Cr...), coordonnés par l'EPA ("Environmental Protection Agency"), le NIEHS ("National Institute of Environmental Health Sciences") et la NSF ("National Science Foundation"). En 2004, quatre nouveaux centres de recherche ont été créés aux USA pour étudier les relations entre les systèmes océaniques et la Santé humaine (Universités de Washington, Miami et Hawaii – "Woods Hole Oceanographic Institution").

Dans le domaine des systèmes terrestres, la France n'apparaît pas comme un leader au niveau européen et international ; de nombreux pays ont déjà engagé des programmes très ambitieux, notamment en matière d'inventaire des contaminations. Un exemple peut être donné par les travaux hollandais de l'Institut Alterra (Université de Wageningen), qui, à partir de ces inventaires, a produit des équations de transferts "sol-eau- plante", sur lesquelles se basent les programmes européens pour définir les charges critiques en éléments métalliques. Même si la diversité des sols français ne permet pas d'appliquer directement ces relations statistiques établies essentiellement à partir de sols sableux, le manque de références sur le territoire national nous place en position de faiblesse pour discuter et critiquer ces approches.

Plusieurs pays ont engagé des travaux de recherche en génétique, pour l'obtention de végétaux de consommation faiblement accumulateurs en métaux (Canada et Australie pour le blé, Japon pour le riz, Australie pour la pomme de terre) et la compréhension des mécanismes à l'origine du stockage des métaux dans les plantes cultivées ou de leur faible translocation. D'autres programmes ambitieux concernent la décontamination par phyto-extraction, en utilisant notamment des végétaux cultivés modifiés génétiquement (Suède, Inde, USA) ; les USA sont leaders dans les techniques de remédiation de sols fortement contaminés. Par contre, très peu de pays s'intéressent à la gestion agronomique des sols agricoles modérément contaminés.

Plusieurs associations scientifiques internationales, de grande envergure, ont structuré les moyens de communication scientifique *via* la mise en place de Congrès annuels et de Journaux de très large audience. Citons par exemple la "Society for Environmental Toxicology and Chemistry", initiée aux USA et qui possède depuis environ 10 ans une composante européenne (SETAC Europe) très active³. Plusieurs journaux internationaux ont pour objectif la diffusion de travaux interdisciplinaires, à l'interface "Environnement/Santé" ("Environmental Health Perspectives", "Ecotoxicology and Environmental Safety", "The Science of Total Environment" par exemple).

Potentiel de recherche en France

Globalement, l'analyse des projets de recherche récemment sélectionnés par différents appels d'offre nationaux et les réflexions menées antérieurement au sein des Clubs CRIN par exemple, montrent que les équipes françaises ont un bon, voire excellent, niveau dans les différentes disciplines impliquées directement ou indirectement dans les problématiques "métaux/environnement" :

³ Congrès SETAC-Europe organisé à Bordeaux en 1998 (1500 participants) et à Lille (2005).

Géochimie, Ecologie, Ecotoxicologie... Toutefois, des carences importantes concernent la modélisation et les approches intégrées ou systémiques.

Les recherches peuvent s'appuyer sur de fortes compétences en Chimie analytique, qui permettent de développer de nouvelles méthodes d'analyse et d'appréhender le devenir des éléments métalliques dans les différents compartiments abiotiques et biotiques (niveaux de contamination et flux, spéciation chimique, mécanismes de séquestration...). Parmi les pôles universitaires impliqués, le plus souvent en association avec le CNRS, citons Pau, Lyon, Toulouse, Bordeaux, Paris, Nancy... Dans le domaine des agrosystèmes, les compétences en Géochimie et en Pédologie sont importantes et reconnues ; de nombreux travaux traitent du devenir des métaux dans les sols agricoles (épandages de boues ou de déchets) et dans des écosystèmes fortement anthropisés (friches industrielles, sols de jardins, technosols). Il en est de même pour l'analyse des mécanismes à l'échelle moléculaire (e.g. réactivité, spéciation, redistribution, localisation). Les milieux les moins bien renseignés vis-à-vis du devenir des contaminants métalliques sont les milieux forestiers tempérés. Ces milieux sont certes moins concernés par des effets directs sur la santé humaine (excepté des impacts marginaux : consommation de champignons par exemple). Par contre, ils doivent être intégrés dans une analyse globale des milieux, car ils stockent des métaux, notamment du fait de leur richesse en constituants organiques, qui peuvent migrer vers les eaux de surface et les nappes phréatiques.

Dans le domaine de l'Ecotoxicologie *sensu stricto*, les recherches consacrées aux métaux-traces et à leur impact sur les êtres-vivants reposent sur des équipes le plus souvent dispersées (Bordeaux, Lyon, Metz, Nantes, Rennes, Dunkerque, Verneuil-en-Halatte, ...) et spécialisées sur certaines problématiques ou voies d'approche : mécanismes de bioaccumulation et de transferts trophiques, biomarqueurs, toxicocinétique ; études en laboratoire et sur plusieurs sites-ateliers, écosystèmes reconstitués (micro et mésocosmes, canaux expérimentaux). Des approches novatrices sont en cours de structuration, à partir des concepts et des outils de la Biologie moléculaire (Bordeaux, Le Havre, Lyon...), l'objectif étant de renforcer les moyens d'investigation des atteintes toxicologiques, en privilégiant la représentativité des études au regard des modalités d'exposition des organismes en milieu naturel (effets chroniques/long terme). De même, des thématiques nouvelles sont abordées, comme par exemple les conséquences environnementales de la dissémination des nano-particules naturelles et industrielles dans l'environnement.

En résumé, la France dispose de compétences fortes, mais les faiblesses reposent surtout sur le cloisonnement et la dispersion entre ces compétences. Le potentiel de recherche, en terme d'équipes et de moyens humains, est relativement faible, par rapport à certains pays européens (Allemagne, Angleterre) et nord-américains (USA, Canada). Des programmes interdisciplinaires fédérateurs (PNETOX, ECCO, TOXNUC-E par exemple) ont permis à des chercheurs de disciplines éloignées d'échanger et de travailler sur les mêmes objets. Plusieurs réseaux interdisciplinaires, regroupant chacun une dizaine d'équipes, ont été mis en place sur la thématique "métaux", en milieu continental et marin côtier. Néanmoins, les recherches à l'interface "Sciences de l'Environnement/Santé" sont très peu développées. Les expériences réalisées dans le cadre du Programme de recherches concertées "Environnement et activités humaines" (Région Nord-Pas de Calais/MESR) sur les métaux d'origine industrielle et le suivi des impacts environnementaux et sanitaires constituent un bon modèle d'approche intégrée.

Perspectives scientifiques et Priorités

La démarche scientifique devra nécessairement s'appuyer sur la définition de questions communes et prioritaires en terme d'Environnement et de Santé publique, pour mettre en place des opérations de recherche résolument pluridisciplinaires visant à :

- mieux analyser le devenir des métaux-traces dans les écosystèmes, les mécanismes de bioaccumulation et de transferts trophiques et les atteintes structurales et fonctionnelles engendrées sur les différents niveaux biologiques d'intégration, depuis la base cellulaire et moléculaire jusqu'aux communautés et biocénoses (impacts sur la biodiversité, la productivité, ...)
- évaluer/quantifier les niveaux de contamination des ressources aquatiques et terrestres, et estimer, *via* des démarches de modélisation, les tendances d'évolution, qui seront confrontées aux normes sanitaires en vigueur ;
- prévoir, sur des chroniques longues, l'évolution de l'exposition alimentaire en fonction de différents scénarios prenant notamment en compte les facteurs climatiques (réchauffement planétaire et changement global) ; dans ce cas, la modélisation est un outil de simulation/prédiction indispensable à développer ;
- analyser les mécanismes contrôlant la distribution des métaux dans les produits consommés et leur biodisponibilité : selon les sites de stockage dans les différents organes et les ligands biologiques impliqués, les quantités ingérées et les capacités d'absorption au travers de la barrière intestinale des consommateurs peuvent différer notablement. Chez les poissons par exemple, le mercure s'accumule préférentiellement dans le muscle squelettique des espèces situées au sommet des réseaux trophiques, à cause de la bioamplification du méthylmercure, conduisant à d'importants transferts potentiels vers les populations humaines (le muscle représente plus de 60% de la masse des poissons) (Frery et al., 2001; Wiener et al., 2002); à l'opposé, les niveaux d'accumulation du cadmium dans ce compartiment tissulaire sont très faibles, minimisant considérablement les risques de transfert, sauf si les reins et le foie sont consommés (Andrès et al., 2000) ;
- améliorer les directives de qualité sanitaire des produits ou/et créer de nouvelles directives, en s'appuyant sur les données scientifiques pertinentes, représentatives des conditions d'exposition rencontrées en milieu naturel ;
- appréhender les impacts toxiques sur les populations avec des approches nouvelles (génomique/protéomique par exemple), mieux adaptées au contexte des expositions chroniques et multiples. La détermination de certains seuils de toxicité est fortement influencée par les performances analytiques, sans que les risques estimés soient toujours significatifs. Comme l'indique le dernier rapport de l'OPECST⁴, il serait nécessaire d'approfondir et de diversifier les recherches, de préférence à l'échelon européen, afin d'améliorer la représentativité et la pertinence des seuils de toxicité et des normes ;
- élaborer des mesures conduisant à une réduction de l'exposition. Par exemple, l'élaboration d'itinéraires techniques de gestion de la contamination des agrosystèmes, à partir d'une meilleure connaissance des processus abiotiques et biotiques mis en jeu, conduira à une limitation des capacités de transfert des métaux vers les végétaux terrestres et leurs consommateurs.

En France, il faut renforcer les approches à l'interface entre les organismes de recherche (CNRS/IFREMER/CEMAGREF/INSERM/INRA/InVS/INERIS/...), afin de mieux appréhender l'ensemble des composantes liant les dimensions "Environnement" et "Santé", de développer de nouveaux outils d'estimation des risques à moyen et long termes, et de coordonner les politiques dans une perspective de gestion intégrée de l'Environnement et de développement durable.

Les différents programmes nationaux de recherche dans le domaine de l'Environnement et de la Santé – ACI-FNS ECCO "Ecosphère continentale : processus et modélisation", PNETOX (Programme National d'Ecotoxicologie – MEDD), TOXNUC-E (Programme Toxicologie Nucléaire Environnementale – CEA/CNRS/INSERM/INRA), ATC "Environnement et Santé"... – permettent actuellement ou ont permis de mettre en place, *via* des appels d'offre incitatifs, des réseaux pluridisciplinaires de recherche, avec, pour certains d'entre eux, des sites d'étude communs (ORE : Observatoires de Recherche en Environnement ; ZA : Zones Ateliers).

Ainsi, le PNETOX, qui a pour objet principal de fournir aux pouvoirs publics, à l'industrie, à l'agriculture et aux collectivités au sens large, les connaissances nécessaires à l'évaluation des risques pour les écosystèmes, ainsi que des outils d'aide à la décision dans une perspective de gestion durable de

⁴ Rapport de l'Office Parlementaire des Choix Scientifiques et Technologiques N° 267 (avril 2004) "Les nouveaux apports de la Science et de la Technologie à la qualité et à la sûreté des aliments".

l'environnement, s'attache à développer les concepts et les connaissances sur les relations entre les variables écotoxicologiques et le fonctionnement des écosystèmes. Ce programme vise également à élaborer des modèles à différentes échelles, dans une perspective cognitive (compréhension de phénomènes) et/ou prédictive (simulation, dans le cadre de scénarios d'évaluation ou de gestion). L'action thématique ECODYN, composante du Programme National ECCO, dont le premier appel d'offre a été lancé en 2003, repose sur deux objectifs principaux et complémentaires : (i) favoriser des recherches pluridisciplinaires associant l'analyse du devenir des contaminants au sein des milieux continentaux (approche écodynamique), à celle des transferts vers les êtres vivants et des perturbations structurales et fonctionnelles engendrées sur les différents niveaux d'organisation biologique (approche écotoxicologique) ; (ii) identifier et structurer une communauté scientifique en favorisant la mise en place de réseaux dont les recherches seront principalement consacrées à l'analyse des mécanismes mis en jeu, à des fins de quantification et de modélisation. Le bilan des opérations de recherche engagées est extrêmement positif et révèle un réel niveau d'intégration, qui doit se poursuivre et se renforcer avec les autres actions thématiques du Programme National ECCO : Fonctionnement et dynamique de la biosphère continentale : processus, échanges de matière et d'énergie, modélisation (PNBC) ; Hydrologie : cycle de l'eau et flux associés (PNRH) ; Ecologie pour la gestion des écosystèmes et de leurs ressources (ECOGER – depuis 2005).

Si les orientations sous-jacentes dans ces deux programmes nationaux concernent prioritairement les écosystèmes, les acquis des travaux sur ces sujets contribuent à la connaissance des expositions et des risques à l'égard des populations humaines. Il faut toutefois absolument renforcer les interfaces entre ces programmes et définir un certain nombre de problématiques prioritaires communes, visant à initier et à développer des opérations de recherche ambitieuses, interdisciplinaires et systémiques. L'interdisciplinarité doit impérativement associer aux Sciences dites "dures", les Sciences de l'Homme et de la Société (Economie, Sociologie...), afin de renforcer la prise en compte de la demande sociétale lors des étapes de programmation et de réalisation de la recherche, mais également lors de la diffusion/confrontation des résultats (normes de sécurité alimentaire, méthodes de gestion de la contamination, prédiction des risques...).

Une stratégie visant à combler les lacunes relatives au potentiel de recherche en France (cf. paragraphe ci-dessus) devra être mise en place, reposant notamment sur des approches pluridisciplinaires et intégrées, à partir de sites communs d'étude ; sur des appels à proposition ciblés et coordonnés ; sur une coopération transfrontalière, dans un esprit de complémentarité.

Références

- Andrès, S., Ribeyre, F., Tourencq, J.N. and Boudou, A. (2000). *Interspecific comparison of cadmium and zinc contamination in the organs of four fish species along a polymetallic pollution gradient (Lot River, France)*. *The Science of Total Environment* 248 : 11-25.
- Campbell, P.G.C. (1995). *Interaction between trace metals and aquatic organisms: a critique of the Free-Ion Activity Model*. In *Metal speciation and bioavailability in aquatic systems*, Tessier A. and Turner D.R. Edits, J. Wiley & Sons, New York, p.p. 45-102.
- Cordier, S., Garel, M., Mandereau, L., Morcel, H., Doineau, P., Gosme-Seguret, S., Josse, D., White, R., Amiel-Tison, C. (2002). *Neurodevelopmental investigations among methylmercury-exposed children in French Guiana*. *Environmental Research* 89 : 1-11.
- Declôtre, F. (1998). *La part des différents aliments dans l'exposition au plomb, au cadmium et au mercure en France*. *Cahiers de Nutrition et Diététique* 33 : 167-175.
- Frery, N., Maury-Brachet R., Maillot E., Deheeger M., de Mérona B., Boudou A. (2001). *Goldmining activities and mercury contamination of native Amerindian communities in French Guiana: key role of fish in dietary uptake*. *Environmental Health Perspectives* 109 : 449-456.
- Ghosh, K., I. Das, et al. (2004). *Arsenic chemistry in groundwater in the Bengal Delta Plain: Implications in agricultural system*. *Journal of the Indian Chemical Society* 81 : 1063-1072.
- Hites, R.A., For an, J.A., Carpenter, D.O., Hamilton, M.C., Knuth, B.A. and Schwager, S.J. (2004). *Global assessment of organic contaminants in farmed salmon*. *Science* 303 : 226-229.
- McBride, M.B. (2002). *Cadmium uptake by crops estimated from soil total Cd and pH*. *Soil Science* 167 : 62-67.
- Miles, A.T., Hawksworth, G.M., Beattie, J.H. and Rodilla, V. (2000). *Induction, regulation, degradation and biological significance of mammalian metallothioneins*. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology* 35 : 35-70.
- Nordberg, M. (1998). *Metallothioneins: historical review and state of knowledge*. *Talanta* 46 : 243-253.

- Peijnenburg, W.J.G., L. Posthuma, et al. (1997). A conceptual framework for implementation of Bioavailability of metals for environmental management purposes. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 37 : 163-172.
- RNO (2004). Surveillance du milieu marin – Travaux du Réseau National d'Observation, RNO. IFREMER, Nantes. 31 p. www.ifremer.fr/envlit/surveillance/rno.htm
- Römkens, P., G. Hoenderboom, et al. (1999). Copper Solution Geochemistry in Arable Soils: Field Observations and Model Application. *Journal of Environmental Quality* 28 : 776-783.
- Roychowdhury, T., H. Tokunaga, et al. (2005). Effect of arsenic-contaminated irrigation water on agricultural land soil and plants in West Bengal, India. *I* 58 : 799-810.
- Sappin-Didier V., Brayette S., Jadé C., Baize D., Masson P., Mench M., 2002. Phytodisponibilité du cadmium pour le blé. Rôle des paramètres pédologiques et agronomiques (programme QUASAR). In *Les éléments traces métalliques dans les sols : approches fonctionnelles et spatiales*. Baize D. et Tercé M. (Eds), INRA. pp 481-504.
- Sauvé, S., W. Hendershot, et al. (2000). Solid-solution partitioning of metals in contaminated soils: dependence on pH and total metal burden. *Environmental Science & Technology* 34 : 1125-1131.
- Wang, W.X. and Fisher, N.S. (1997). Modeling metal bioavailability for marine mussels. *Revue Environmental Contamination Toxicology* 151 : 39-65.
- Wiener, J.G., Krabbenhoft, D.P., Heinz, G.H., Scheuhammer, A.M. (2002). *Ecotoxicology of mercury*. In *Handbook of Ecotoxicology*; Hoffman, D. J.; Rattner, B. A.; Burton, G. A.; Cairns, J. Eds.; CRC Press: Boca Raton, FL, pp 409-463.

Les contaminants organiques déterminants environnementaux de la santé des populations Toxicologie, Santé, Environnement

*Paule Vasseur¹
Pierre Louis Toutain² et Jean-Pierre Cravédi³*

¹ Laboratoire Ecotoxicité, Santé Environnementale, CNRS UMR 7146, Université de Metz

² Physiopathologie et Toxicologie Expérimentales, UMR 181, INRA/ENVIT, Toulouse

³ Xénobiotiques, UMR 1089, INRA/ENVIT, Toulouse

Introduction

L'analyse des risques en matière de toxicologie environnementale présente des particularités qui la distinguent très nettement de celle qui peut être menée pour les composés chimiques destinés à être mis sur un marché. Pour un médicament par exemple, la substance est identifiée, présentée dans des formulations optimisées, dont les doses et les modalités d'usage sont précisées afin d'obtenir immédiatement les effets attendus. En revanche, la toxicologie environnementale est une toxicologie de faibles doses (inconnues) voire de traces, développant généralement sur de très longues durées des effets indésirables, faisant intervenir des mélanges interactifs de substances connues et inconnues dans des matrices complexes. En conséquence, la toxicologie environnementale doit développer ses propres paradigmes et dégager ses priorités méthodologiques qui ne sont pas forcément celles de la toxicologie conventionnelle.

Dans l'analyse des relations Santé-Environnement, les sources des contaminations de l'homme sont caractérisées par les quatre points suivants :

- La complexité de la pollution, naturelle ou anthropique. L'Homme de par ses activités professionnelles ou domestiques évolue dans un environnement fait d'un mélange de substances, véritable « soupe chimique » d'origine naturelle ou anthropique, minérale ou organique. La nature de toutes ces substances est loin d'être connue de manière exhaustive, puisqu'elle résulte d'un ensemble de réactions de dégradations chimiques et biologiques, s'effectuant parallèlement à leur échange entre les trois grands compartiments air, eau, sol, et à leur diffusion au sein de ces milieux.
- Les niveaux de concentration faibles voire infimes de l'exposition aux polluants. Sauf situation accidentelle ou cas de pollution massive, les expositions de l'homme aux pollutions de l'environnement sont faibles ce qui exclut a priori la survenue d'effets aigus à court terme, mais rend possibles des réponses à long terme. En matière de pollution environnementale, ce n'est pas uniquement la dose qui fait le poison mais aussi le temps.
- La présence des polluants dans des matrices complexes. Cela détermine les modalités d'exposition de l'homme aux xénobiotiques, influence leur biodisponibilité et conditionne leurs biotransformations au sein des différents biotopes. Il en résulte un ensemble de réactions dont le bilan est difficile à appréhender autrement que par une approche globale des effets liés à la matrice incriminée.
- La capacité d'interaction des polluants en termes d'effets et de réponses au sein des milieux et des organismes biologiques contaminés. Traditionnellement, la toxicité des agents chimiques est étudiée individuellement, molécule par molécule en conformité aux exigences réglementaires. Cette approche analytique est indispensable pour connaître le profil toxicologique d'un élément isolé et déterminer les seuils de toxicité à partir des relations doses-réponses. En revanche cette approche ne permet pas d'apprécier les dangers et les risques de cocktail, et notamment ceux de substances n'ayant aucune activité délétère propre mais qui peuvent révéler, et/ou potentialiser l'action néfaste d'autres xénobiotiques. C'est le cas notamment des inhibiteurs de pompes à efflux qui entraînent l'accumulation d'autres xénobiotiques dans les organismes vivants.

Parmi les contaminants organiques de l'environnement, les produits phytosanitaires (insecticides, fongicides, herbicides, rodenticides), les hydrocarbures aromatiques polycycliques et les hydrocarbures halogénés, ont très tôt fait l'objet d'études d'impact sur les milieux et les individus. Dans la première catégorie, le DDT fut initialement considéré comme totalement inoffensif pour l'environnement et la santé, avant qu'on ne s'inquiète de sa persistance, de sa bioaccumulation dans les organismes, puis de sa bioamplification dans la chaîne trophique et finalement des effets néfastes

qu'il pouvait avoir sur la faune sauvage (Hunt et Bischoff, 1960 ; Hickey et Anderson, 1968). Ces caractéristiques ont conduit à son interdiction dans les pays occidentaux. Pour les mêmes raisons, d'autres pesticides organochlorés ou des polluants industriels ayant des propriétés lipophiles et bioaccumulables tels que les PCB ont été interdits mais ils sont toujours présents dans l'environnement (Kallenborn *et al.*, 1998). Aujourd'hui les pesticides restent une préoccupation en matière de santé environnementale, en particulier pour la France qui représente à elle seule 30% du marché phytosanitaire européen. Des accidents industriels (Seveso pour les dioxines, naufrages pétroliers pour les HAP) ou la mise en évidence de niveaux croissants de résidus tant dans les denrées que dans les échantillons biologiques humains (polybromodiphényléthers) alertent régulièrement l'opinion publique et nécessitent des mesures réglementaires. D'autres polluants ubiquistes, en raison de leur dangerosité (propriétés carcinogènes, neurotoxiques, reprotoxiques ou de perturbateurs endocriniens) méritent également une attention particulière et des programmes de recherches ciblés. C'est le cas non seulement de produits industriels (dérivés des phénols, perfluorooctane sulfonates, phtalates, etc.), mais aussi de substances naturelles (mycotoxines, phycotoxines).

Un domaine qui reste peu ou non exploré est celui de l'impact sur la santé des polluants ayant pour origine l'usage des médicaments (humains et vétérinaires) et celui des produits cosmétiques.

De manière générale, de nombreuses incertitudes subsistent quant à l'impact sur la santé des milliers de substances chimiques mises sur le marché et il est urgent de bâtir en France, intégré dans le contexte européen, un dispositif de recherche à la hauteur des enjeux de santé publique.

Contexte scientifique, économique, social et sanitaire

Origine et devenir des polluants organiques dans l'environnement

Les activités humaines à l'origine de pollution des milieux sont très diverses : Elles sont liées à des activités industrielles (chimie, métallurgie, mines et carrières, papeteries, agroalimentaire), agricoles (engrais, pesticides,...), aux transports, à des usages domestiques (produits ménagers, détergents, solvants, biocides, cosmétiques, pesticides.....) ou encore à l'élimination des déchets avec la production de substances résultant de combustion incomplète des matières organiques (HAP, polychlorodibenzoparadioxines et leurs analogues furaniques).

Les modalités de dispersion et de circulation des polluants dans l'environnement, et les voies par lesquelles la santé humaine peut être affectée sont connues dans leurs grandes lignes grâce à l'étude de la contamination des milieux par les organochlorés et les pesticides (Newell, 1971). Les phénomènes de transferts des polluants au sein des trois grands compartiments de notre environnement (air, eau, sol) et entre ces compartiments est un élément essentiel à la compréhension des expositions. C'est ainsi que le transfert vers le compartiment atmosphérique peut se faire par co-distillation avec la vapeur d'eau ou par volatilisation, que les retombées atmosphériques de gaz et de particules via les précipitations, ramènent au sol ou à la surface des eaux, des polluants qui contamineront la terre, les végétaux et les animaux etc. Il en résulte que la maîtrise de la contamination des écosystèmes passe par la connaissance de ces flux, notamment grâce à leur modélisation.

Les polluants organiques subissent au sein de ces milieux des transformations chimiques plus ou moins rapides : réactions de photo-oxydation en milieu atmosphérique, d'hydrolyse, de biodégradation par les microorganismes, de biotransformation par les organismes animaux contaminés etc. De ce fait, la toxicité des polluants sera non seulement fonction de leur biodisponibilité et de leurs propriétés toxiques intrinsèques, mais également des propriétés toxiques des produits de dégradation formés.

Les caractéristiques spécifiques des polluants à risque sont aujourd'hui identifiées. La lipophilie des molécules organiques favorise la bioaccumulation et la contamination des chaînes trophiques, et elle est à l'origine de leur rémanence dans l'environnement et dans les organismes contaminés. Cela favorise l'augmentation progressive des concentrations tissulaires de la proie au consommateur par un processus de biomagnification. Cette dernière explique pourquoi les organismes au sommet de la chaîne alimentaire (Homme notamment) sont les espèces les plus en danger de par leur alimentation très contaminée (figure 1).

Réglementation internationale et insuffisances du dispositif d'évaluation

Les pays industrialisés dont la France, ont mis en place dès les années 70 des réglementations pour les milieux professionnels et pour la population générale. Elles visent à protéger l'Homme de la toxicité des pesticides et des substances chimiques¹. Les Directives européennes sont venues relayer les réglementations nationales. Depuis 1981, une directive impose d'étudier la toxicité des substances chimiques nouvelles avant leur production, leur importation et leur utilisation (directives 67/548/CEE et 93/67/CEE). Le niveau d'exigence des essais de toxicité requis dépend des volumes de production de la substance, c'est-à-dire du degré potentiel d'exposition du travailleur, du consommateur et de l'environnement. Ces essais permettent de caractériser la toxicité aiguë, le pouvoir allergisant et génotoxique (essais *in vitro* ou *in vivo* court terme) et le caractère dangereux pour l'environnement (toxicité aiguë sur les espèces aquatiques et (bio)dégradabilité).

Pour les pesticides (directive 91/414/EC), et les **biocides** (directive 98/8/EC), l'évaluation toxicologique requise est plus approfondie car ces substances, par essence et de par leur utilisation, sont des molécules toxiques, susceptibles d'avoir des effets néfastes. L'évaluation inclut les essais sur la reproduction (fertilité, développement, tératogenèse) et l'étude du comportement de la matière active dans l'environnement en rapport avec les usages proposés.

Pour les médicaments humains, la directive 2001/83EC exige que la demande de mise sur le marché d'un médicament soit accompagnée d'une étude sur les risques environnementaux. Les nouveaux médicaments vétérinaires font l'objet d'une évaluation de leur impact sur l'environnement, notamment les produits² directement appliqués dans l'environnement (aquaculture). Il en est de même des médicaments ecto- et endo-parasitocides qui présentent des problèmes particuliers en matière d'écotoxicité notamment sur la faune fécale.

La convention de Stockholm (2001) a listé 12 polluants organiques persistantes (POP), dont la présence dans l'environnement doit être réduite sinon bannie : il s'agit des molécules organochlorés (DDT, PCB, dioxines et furanes), toxiques à long terme et sur la reproduction, certaines ayant déjà été interdites pour des usages agricoles. Une deuxième liste de polluants très préoccupants a été ajoutée en 2003 ; elle comprenait les HAP, les dérivés organométalliques (de l'étain, du mercure et du plomb), les alkylphénols, les phtalates, des halogénés (polybromodiphényléthers), des insecticides organochlorés récemment interdits (lindane) ou encore utilisés en agriculture (endosulfan), et sur lesquels il faudra statuer prochainement³.

Les principales limites de ces évaluations toxicologiques tiennent à l'absence d'essais à long terme pour les substances chimiques, à l'absence d'essais de cancérogenèse pour les substances chimiques et matières actives de pesticides⁴ non classés génotoxiques, à l'absence de données sur le passage transplacentaire des pesticides, au caractère limité des études sur le devenir et les effets dans l'environnement des substances, à l'absence de toute évaluation pour les substances anciennes et à des évaluations portant sur la substance isolée de son contexte d'utilisation ce qui interdit de détecter des interactions éventuelles avec d'autres substances.

Pour les substances chimiques banales, les essais de toxicité répétés sont limités à 28 jours, sauf s'il s'agit de substances commercialisées avec de très forts tonnages. Pour les pesticides, la durée requise des essais est plus longue (90 jours, voire au-delà). Dans les deux cas (substances chimiques ou matière active à usage phytosanitaire), les études de cancérogenèse (essais à long terme) ne sont entreprises que pour les substances ayant fait la preuve d'un caractère mutagène ou génotoxique.

¹ Nous ne parlerons des médicaments qui sortent du cadre du PNSE, que pour la partie relative à l'environnement.

² Ligne directrice CVMP/VICH/790/03-final pour l'évaluation des impacts environnementaux : phase II

³ L'interdiction d'une molécule pour un usage donné, agricole par exemple, ne résout pas nécessairement les problèmes sanitaires. Celle-ci est souvent (sinon toujours) assortie de dérogations, permettant la liquidation des stocks, parfois effectuée sur de longues périodes. Par ailleurs, des circuits d'approvisionnement frauduleux peuvent se mettre en place pour fournir des molécules interdites et peu chères : la contamination de près du tiers des sources d'eau souterraines en Guadeloupe –rendues impropres à la consommation du fait de la pollution par des insecticides organochlorés interdits de longue date– illustre bien la situation (IFEN, 2001); des problèmes du même ordre existent en Europe. Par ailleurs, la mondialisation des échanges et la diversité des sources d'approvisionnement d'une part, et d'autre part l'usage (ou parfois le mésusage) par des pays en voie de développement de substances aujourd'hui jugées indésirables par l'Union Européenne, rendent toujours possible la contamination des denrées par ces substances.

⁴ Pesticides encore appelés produits phytosanitaires, produits phytopharmaceutiques (dénomination réglementaire pour les substances à usage agricole) ou médicaments pour les plantes.

Cela revient à dire que des cancérogènes non génotoxiques ne pourront pas être détectés alors même que l'on sait que près de 40% des cancérogènes chez les mammifères ne sont pas génotoxiques (Tennant *et al.*, 1987 ; Ashby et Tennant, 1991).

Les dossiers d'homologation des pesticides sont tenus de fournir des données sur la toxicité du produit sur la reproduction et sur le développement chez les mammifères. En revanche, ils ne comportent pas nécessairement d'études sur le passage transplacentaire des pesticides ce qui permettraient de savoir dans quelle mesure le fœtus peut être exposé à la matière active ou à des métabolites éventuellement toxiques. Il apparaît aujourd'hui que l'exposition *in utero* à des xénobiotiques ayant la capacité de mimer l'action des hormones endogènes peut être à l'origine d'effets adverses tels que des cancers hormono-dépendants, des modifications du comportement sexuel, des retards d'apprentissage, des atteintes du système immunitaire. Bien que la simple mise en évidence d'un passage transplacentaire ne permet pas de conclure à l'existence de ces effets, elle peut orienter vers des investigations plus ciblées, capables de détecter un impact que les études classiques de repro-toxicité ne décèleraient pas.

Les études sur le devenir et les effets dans l'environnement sont incomplètes. Les essais de toxicité chronique des matières actives de pesticides sur les espèces non cibles comme les auxiliaires ou les pollinisateurs, ou de façon plus générale sur les invertébrés aquatiques et terrestres, ne sont pas réalisés. Cela peut expliquer l'occurrence inopinée de certaines perturbations environnementales et d'effets collatéraux des insecticides. De plus, la réglementation porte sur les matières actives alors que les formulations qui seront effectivement utilisés ne sont testées que pour leur toxicité aiguë. Les substances chimiques antérieures à 1981 (substances dites anciennes) n'ont fait l'objet d'aucune évaluation, mais elles peuvent être utilisées en très forte quantité et partant, présenter des risques réels. Le Bureau européen des substances chimiques (European Chemicals Bureau) et l'ensemble des pays européens dans le cadre du programme REACH ont entrepris de réévaluer prioritairement et rétrospectivement les substances anciennes produites à fort tonnage (high production volume ou HPV), notamment celles qui sont très persistantes dans l'environnement ou très bioaccumulables dans les organismes vivants (vPvB).

Actuellement l'évaluation porte sur la seule substance ce qui exclue la mise en évidence d'interactions avec d'autres substances. Il n'y a pas d'études requises de la toxicité sur les milieux pollués (air, sol, aliments végétaux et animaux). Les contrôles consistent à analyser la composition de ces milieux et à mesurer la concentration des polluants recherchés ou encore celle d'indicateurs de pollution type.

La qualité des milieux est jugée par la concentration mesurée qui ne devra pas dépasser la norme réglementaire. Une norme est établie le plus souvent en fonction des limites analytiques des appareils de mesure et non en prenant en compte la toxicité des substances. Cette démarche a plusieurs défauts dont celui d'inciter à la mise sur le marché de pesticides très puissants, c'est à dire de pesticides agissant à des doses extrêmement faibles, et partant, susceptibles de toxicité à des concentrations inférieures aux seuils analytiques réglementaires. Un second inconvénient de cette approche est l'abaissement des normes réglementaires avec l'amélioration constante des performances analytiques des appareils de mesure.

Aspects mécanistiques et relations doses-effets-temps des polluants

L'extrapolation des résultats des expérimentations animales réalisées pour évaluer la toxicité des substances présente des incertitudes lorsqu'il s'agit de prédire les effets attendus pour de très faibles doses. En effet, les relations-doses-effets-temps établies expérimentalement ne valent que pour les modalités testées. En revanche, les relations établies sur des temps courts et en testant des doses plus ou moins élevées ne sont pas obligatoirement les mêmes que celles qui seraient obtenues sur des temps plus longs mais pour des doses plus faibles. Par ailleurs, rien ne prouve que la relation dose-effet pour les concentrations les plus faibles, soit une relation monotone décroissante (possibilité de courbes en U ou en J). Il est possible que des expositions très faibles ou plus élevées donnent des effets délétères alors que des expositions intermédiaires seront sans effet (phénomène adaptatif d'hormesis). Par ailleurs, pour de nombreux xénobiotiques agissant sur le système nerveux, il existe des fenêtres de temps critiques où une exposition aura des effets délétères (neurotoxicologie du développement) alors que ces mêmes xénobiotiques seront considérés comme inoffensifs en dehors de ces périodes critiques.

Les incertitudes des études expérimentales dues à leur incapacité à révéler les effets de faibles doses ainsi que la non-évaluation des mélanges de substances, justifient le recours aux études

épidémiologiques pour documenter des relations entre les expositions et les effets collectifs des polluants. Cependant les difficultés des études de toxicologie-épidémiologie environnementale ne doivent pas être sous-estimées. Compte tenu des mélanges de substances potentiellement délétères et de leur distribution ubiquitaire, il est difficile de trouver des populations témoins. Par ailleurs, de nombreux critères de jugement pour apprécier les effets indésirables ne sont pas de nature catégoriels ni d'intérêt immédiat (ce que l'épidémiologie sait parfaitement appréhender, comme par exemple le cancer du testicule ou celui de la thyroïde), mais plutôt des critères de substitution, évalués sur des échelles quantitatives (réduction de la qualité du sperme, déficit cognitif). Il en résulte que l'information à interpréter est une simple déviation par rapport à une norme, ce qui reste très difficile à évaluer compte tenu des nombreux facteurs intervenants.

Pour toutes ces raisons, si les enjeux de la toxicologie-épidémiologie environnementale ne font aucun doute, elle doit faire l'objet d'une réflexion approfondie quant à ses aspects méthodologiques pour qu'elle soit en mesure d'apporter les preuves de ce que des études mécanistiques laissent présager. En l'absence de ces données toxicologie-épidémiologiques, le principe de précaution prévaudra.

Contexte sanitaire

Les études épidémiologiques réalisées ces dernières années en France comme dans d'autres pays européens, ont mis en évidence des associations statistiquement significatives entre les concentrations ambiantes d'un certain nombre de polluants atmosphériques (notamment les particules) et la mortalité-morbidité cardio-respiratoire (PSAS-9, 2002)⁵. Quelques études suggèrent une relation entre concentration ambiante de particules et la mortalité par cancer du poumon. Le rôle des HAPs dans l'incidence des affections enregistrées est à nouveau posé. Les suies, goudrons et produits générés par les activités de cokeries sont classés cancérigènes pour l'homme (classe 1) par l'IARC (<http://www.iarc.fr>) ainsi que plusieurs congénères de HAP lourds (classe 2).

Les **cancers sont la deuxième cause de mortalité** en France. Ils affectent en premier lieu le poumon, le sein chez la femme, la prostate chez l'homme ; en second lieu, on retrouve les cancers colo-rectaux et ceux des voies aérodigestives. Les statistiques épidémiologiques soulignent l'importance des cancers hormono-dépendants et aussi la responsabilité possible de l'alimentation et/ou des comportements alimentaires. La question de l'exposition à des substances oestrogénomimétiques et plus généralement à celle des perturbateurs endocriniens mérite d'être considérée dans le contexte non seulement d'un impact sur la reproduction, mais aussi de celui de la cancérogénèse.

L'exposition aux pesticides est également invoquée comme une cause possible de cancers, d'autant que plusieurs matières actives sont reconnues comme cancérigènes possibles chez l'homme⁶ (<http://www.cie.iarc.fr/monoeval/gelist.html>). Au plan épidémiologique, les organochlorés ont été impliqués dans l'augmentation des cancers de la prostate chez l'homme (Alavanja *et al.* 2003) et du cancer du sein chez la femme (O'Leary *et al.*, 2004). D'autres insecticides plus récents comme le chlorpyrifos, la cyperméthrine, ont été associés à l'augmentation du risque de leucémies (Beard *et al.*, 2003). Plus généralement l'exposition aux pesticides a été impliquée dans les cancers du système nerveux et les cancers hématopoïétiques (Fleming *et al.*, 2003). Une augmentation du risque de cancer du système nerveux, de celui de leucémies et de lymphomes, a été mise en évidence chez les enfants (Zahm et Ward, 1998) et celle des lymphomes hogkiniens a été identifiée chez les enfants nés de parents applicateurs de pesticides (Flower *et al.*, 2004).

Toutes les études ne sont pas convergentes pour affirmer une association entre exposition aux pesticides et cancers ; cela peut être imputé au manque de puissance des méthodes épidémiologiques classiques (Georgellis *et al.*, 1999). La mesure de marqueurs biologiques chez les individus exposés serait une voie à privilégier pour une meilleure caractérisation du risque de cancer par les pesticides (Beard et Jong, 2002). Les relations cancers – pesticides ont été récemment analysées par Le Goff (2004).

⁵ Programme de surveillance Air et Santé 9 villes. Revue de synthèse. Surveillance des effets sur la santé liés à la pollution atmosphérique en milieu urbain. Phase II. Site de InVS

⁶ insecticides organochlorés (chlordane, chlordécone, p,p'-DDT, heptachlor, Mirex, toxaphène), organophosphorés (dichlorvos), les herbicides de type chlorophenoxy alcanoïques, le fongicide chlorothalonil

Si le rôle des particules diesel et des allergènes naturels (acariens et poussières de maison) est invoqué dans l'augmentation de la prévalence de l'asthme, il faut aussi associer à cette pathologie, l'exposition aux agents chimiques présents dans l'air intérieur (détergents, fragrances, désinfectants).

Principales questions scientifiques et priorités de recherche

Les priorités en matière d'évaluation des risques concernent les substances dont la toxicité est connue (au moins partiellement), mais dont les niveaux d'exposition des populations et les conséquences en terme de risque sanitaire sont encore mal cernés. Il s'agit en particulier :

- **des polluants organiques persistants, bioaccumulables et toxiques** : notamment les dioxines, les PCB⁷.

- **des polluants à propriétés cancérogènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction (CMR). Dans le domaine des substances cancérogènes, les questions prioritaires concernent les hydrocarbures aromatiques polycycliques, les plastifiants et les pesticides.** :

- les *hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP)* à cinq noyaux benzéniques et plus (type benzo(a)pyrène) connus pour leur propriétés mutagènes et cancérogènes chez les vertébrés, l'Homme en particulier. Le cancer du poumon lié au tabagisme est imputé en grande partie à ces dérivés. Ce sont des polluants présents dans les imbrûlés de combustion, ubiquitaires, et persistants dans l'environnement. On les trouve dans tous les sites pollués par les activités anthropiques, en abondance dans les friches industrielles, l'air et les sédiments de rivières et les estuaires.

L'US-EPA recommande de contrôler 16 congénères, dont 6 sont des cancérogènes avérés pour l'Homme. Mais ces 16 congénères ne représentent qu'une infime partie de la vaste famille des HAP à laquelle se rattachent des dérivés nitrés, oxygénés ou soufrés et sur la toxicité desquels on ne sait peu de choses. Le manque de données sur la biodisponibilité des HAP cancérogènes dans les milieux pollués, sur leur passage dans les chaînes alimentaires et sur les effets d'interaction avec les autres polluants, justifient des recherches prioritaires sur cette vaste famille d'hydrocarbures.

- Certains plastifiants de type phtalates sont des perturbateurs endocriniens et des cancérogènes chez les mammifères et ils doivent figurer parmi les priorités de recherche,

- Certains pesticides sont des cancérogènes avérés chez l'animal, génotoxiques ou non, et/ou des perturbateurs endocriniens.

Le problème des **interactions** entre les substances formant des mélanges est fondamental dans le processus multiétape, multifactoriel et à long terme de la **cancérogenèse**. La synergie établie entre les substances génotoxiques et les facteurs dérégulant les systèmes de contrôle de la prolifération cellulaire et de la différenciation est connue depuis des décennies (Berenblum, 1941). Certains facteurs induisant la prolifération cellulaire ou inhibant l'apoptose des cellules génétiquement altérées sont des cancérogènes qui potentialisent l'action des agents génotoxiques. N'étant pas des cancérogènes génotoxiques typiques, ils sont souvent considérés comme sans effet, alors qu'ils peuvent contribuer au développement d'un processus néoplasique.

- **Les polluants toxiques sur la reproduction** mobilisent la communauté scientifique des pays développés depuis plus d'une décennie. C'est ainsi que l'on a découvert les propriétés oestrogéniques d'agents chimiques utilisés dans la fabrication des plastiques tels que les alkylphénols ou les bisphénols et que l'on a pu mettre en évidence les effets antiandrogéniques de la vinclozoline, un fongicide utilisé dans le traitement des fruits et légumes. Le cas du diethylstilbestrol, un œstrogène de synthèse qui a provoqué de nombreux effets toxiques chez des enfants exposés *in utero* lors du traitement de leur mère par ce médicament, montre que ce type de risque ne peut être exclu chez l'Homme. Le mode d'action de ces perturbateurs endocriniens passe souvent par une liaison aux récepteurs hormonaux qui, selon le cas, peut entraîner un effet agoniste ou antagoniste de l'hormone. La problématique inclut les substances naturelles et de synthèse à activité hormonale, mais surtout les produits chimiques dont l'activité endocrinienne est fortuite (produits servant à la fabrication de matériaux plastiques, détergents, pesticides antifongiques et adjuvants, organoétains, dioxines, PCB, retardateurs de flamme et solvants de type éthers de l'éthylène glycol).

- **Des polluants ayant des propriétés de perturbateurs endocriniens, et dont les effets s'exercent en dehors de la physiologie de la reproduction.** Les fonctions endocrines ne se limitent pas à la physiologie de la reproduction mais concernent également les fonctions hypophysaires, thyroïdiennes, pancréatiques, surrénaliennes etc. Les PCB et les polybromodiphényles éthers, ou plus exactement leurs métabolites, sont capables de se fixer sur les transporteurs et/ou les récepteurs des hormones thyroïdiennes, entraînant des dysfonctionnements de la thyroïde (Brouwer *et al.*, 1998 ; Robertson et Hansen, 2001).

⁷ L'Institut National de veille sanitaire (InVS) vient de lancer un programme de contrôle des dioxines dans l'alimentation (2005).

Il y a consensus des instances scientifiques internationales pour admettre que les informations font défaut sur l'étendue du problème résultant de l'exposition de l'Homme et de l'Environnement aux polluants à propriétés de perturbateurs endocriniens (Crisp *et al.*, 1998). Ce constat, joint à la gravité des conséquences possibles de perturbations endocriniennes, est à l'origine de la mobilisation internationale sur cette problématique de recherche.

• **Des polluants à propriétés neurotoxiques**

L'altération des structures et des fonctions du système nerveux central et/ou périphérique par des agents physiques, chimiques ou biologiques issus de l'environnement peut aller jusqu'à des effets neurotoxiques caractérisés (notamment en cas d'exposition accidentelle) aux processus dégénératifs, en passant par de simples déviations fonctionnelles à la normalité. Ces dernières sont à rechercher en cas d'exposition à des traces.

Les effets neurotoxiques des solvants, d'organochlorés (DDT, lindane,..) des organophosphorés et des organométalliques, ont toujours été étudiés rétrospectivement à la mise en évidence de pathologies professionnelles. Les recherches prospectives sur les effets neurotoxiques, sur le comportement, sur les effets cognitifs,... sont limités voire inexistantes. Cela peut sembler paradoxal alors que tous les insecticides actuels sont par essence neurotoxiques, et que de nombreux de fongicides (type thiocarbamates) développent indirectement ces effets.

L'un des enjeux actuels de la neurotoxicologie environnementale vise à comprendre la physiopathologie de syndromes ou de maladies touchant à la neurotoxicologie de l'environnement. C'est le cas de la maladie de Parkinson pour évaluer le rôle putatif de polluants de l'environnement comme les PCB (Corrigan *et al.*, 1998). Il en est de même pour la maladie d'Alzheimer (impact de substances impliquées dans le stress oxydatif...).

Un autre enjeu de la neurotoxicologie environnementale est la prise en compte de populations ou de sous-populations ayant des vulnérabilités particulières liées à un polymorphisme génétique ou à une immaturité du développement du système nerveux (enfant).

• **Polluants à propriétés immunotoxiques**

L'immunotoxicité ne se limite pas au déclenchement de réactions de sensibilisation ou d'allergies mais inclut les questions de déficience, ou inversement d'hyperactivité du système immunitaire ; problèmes graves d'immunodépression qui favorise l'infection, le développement des processus néoplasiques, et le déclenchement possible de maladies autoimmunes en cas d'immunostimulation.

Si la recherche des propriétés allergisantes des substances chimiques est réglementaire, rien n'est requis pour la détection d'effets déprimeurs ou stimulants de la fonction immunitaire.

Hormis les **polluants organochlorés** (PCB, dioxines), les hydrocarbures aromatiques benzéniques, polycycliques (HAP), les organoétains dont les effets immunosuppresseurs ont été identifiés, on ne sait que peu de choses des effets sur la fonction immunitaire des polluants.

Les HAP, les organochlorés PCB et dioxines, figurent en première ligne de nos préoccupations scientifiques, mais aussi les pesticides et biocides. **Les pesticides** (usages agricoles) et **les biocides** (usages non agricoles) sont des substances utilisées pour éliminer des espèces qualifiées d'indésirables. Leur toxicité aiguë est donc bien connue alors que leur toxicité à long terme reste inexplorée. Malgré les exigences réglementaires, il reste de nombreuses lacunes dans nos connaissances. Des herbicides de type triazines ont été retrouvés dans les nappes phréatiques et se sont révélés être des perturbateurs endocriniens chez les mammifères ; de même, l'imidaclopride utilisé en enrobage de semences peut être retrouvé en quantités infimes dans les grains de pollen (CST, 2003). Les produits phytosanitaires les plus récents sont bien plus puissants que les pesticides plus anciens. Ainsi, il n'est pas rare aujourd'hui d'effectuer des traitements herbicides de quelques grammes par hectare. Ces niveaux d'application conduisent à des concentrations résiduelles faibles dans l'environnement, mais pas nécessairement à une absence d'impact sur la santé. Les modèles d'étude du sort de ces molécules dans l'environnement lors d'applications en vraie grandeur doivent être affinés. Les interactions et leurs effets à long terme sont des questions récurrentes (CPP, 2001).

Le manque de sélectivité des pesticides, malgré la recherche d'un coefficient de sécurité optimal, est un problème constant. Même les herbicides qui en théorie pourraient agir spécifiquement sur la photosynthèse, posent problèmes, à l'exemple de matières actives (type paraquat et diquat) dont les effets oxydatifs n'épargnent aucune espèce.

D'autres catégories de substances s'ajoutent à ces préoccupations, comme les produits pharmaceutiques et les produits de soins personnels (produits de beauté, crèmes solaires, dentifrices, fragrances, etc.). Contrairement aux grandes sources de pollutions industrielles, agricoles et domestiques, ils n'ont pas fait l'objet de travaux conséquents. L'impact de ces substances sur la santé humaine et sur les milieux reste à préciser, d'autant que l'on soupçonne certaines antibiorésistances

et certains dérèglements du système endocrinien d'avoir partiellement pour origine des pollutions provenant de l'usage des médicaments.

La France est l'un des principaux consommateurs de médicaments tant humains (troisième consommation mondiale par tête d'habitant) que vétérinaires (premier marché européen). Ces substances et leurs métabolites se retrouvent dans les eaux usées dont le traitement en station d'épuration minimise en général l'activité. Le traitement des antibiotiques et des antinéoplasiques peut cependant s'avérer difficile compte tenu de leur toxicité pour les micro-organismes. Les substances non dégradées se trouveront absorbées sur les boues de stations d'épuration, et dans les eaux de surface. Il est à noter que certains agents de protection solaire et les fragrances (musc) synthétiques très lipophiles et très persistants se retrouveront directement rejetés dans l'environnement sans transiter obligatoirement par une station de traitement, au même titre que les substances à usage vétérinaire.

La valorisation des déchets, si elle est économiquement rentable, est discutable du point de vue sanitaire. Il conviendrait d'être vigilant sur des pratiques susceptibles d'engendrer des nuisances à plus ou moins long terme, comme l'utilisation de boues de station d'épuration en tant qu'amendement des sols agricoles, celle des déchets animaux (lisiers de porcs,..) en tant que fertilisant ou encore celle des mâchefers d'incinération en tant que remblais routiers (car chargés de métaux et d'imbrûlés).

Dynamique scientifique à l'étranger

Les organismes européens et internationaux impliqués dans la réglementation, l'évaluation des substances chimiques, le développement de méthodes de détection, de programmes de recherche en Santé-Environnement sont listés dans le tableau 1. Ce sont pour l'essentiel l'«*European Chemicals Bureau*» pour l'Union Européenne et le «*National Institute of Environmental Health Sciences*» (NIEHS) support du «*National Toxicology Program*» (NTP) aux USA.

Ces organismes sont relayés par des associations savantes internationales (tableau 2), impliquées aussi dans l'édition des revues scientifiques dévolues aux questions de Santé et/ou Environnement (tableau 3).

Les thématiques de recherche privilégiées au niveau international dont nous avons connaissance (à l'exclusion de celles relatives à l'impact de la pollution atmosphérique en milieu urbain sur la santé), concernent :

- les **perturbateurs endocriniens** sur des programmes de recherche financés par l'industrie (CEFIC) ou l'Union Européenne (5^e et 6^e PCRD) ;
- les **sols contaminés**, l'évaluation des risques en vue de définir des stratégies de réhabilitation. Il n'y a pas de typologie de contamination chimique particulière étudiée par les Réseaux Nicole (*Network for Industrially contaminated land in Europe*) et Clarinet (*Contaminated Land Rehabilitation Network*) qui ont fait suite au Programme Caracas (*Concerted Action on Risk Assessment on Contaminated Sites*, 1996 – 1998).

Perspectives scientifiques et priorités envisageables

Les objectifs en matière de santé permettant d'instaurer une prévention efficace relèvent de la **connaissance des facteurs de risque** et de l'établissement des **seuils de toxicité**. Pour atteindre ces objectifs, il est nécessaire de **compléter nos connaissances** sur :

- les mécanismes de toxicité (immunotoxicité, neurotoxicité, perturbations endocriniennes, cancérogenèse épigénétique),
- les biomarqueurs de toxicité (indicateurs comportementaux, moléculaires, biochimiques, physiologiques, immunochimiques),
- la biodisponibilité des agents toxiques dans les conditions réelles d'exposition de l'individu en milieu professionnel ou non,
- les effets sanitaires sur le long terme et dans des conditions réalistes d'exposition c'est-à-dire en prenant en compte les phénomènes d'interaction.

Il conviendra également de **développer des méthodes**

- *in vitro* de screening des potentialités toxiques responsables d'effets à long terme de toxicogénomique pour la compréhension des mécanismes au niveau moléculaire et la validation de méthodes de criblage des molécules à risques,

- d'imagerie non-invasives permettant de faire progresser la neurotoxicologie, en particulier, la tomographie à émission de positrons (TEP-scan) permettant d'obtenir des informations à la fois physiologiques, métaboliques et moléculaires sans avoir recours à l'anatomopathologie conventionnelle.

Enfin il conviendrait de concevoir des échelles d'effets biologiques permettant d'exprimer la qualité des agents ou des milieux autrement que par référence à une dose ou une concentration et d'établir des modèles d'expositions et d'effets nécessaires à la modélisation des risques

Le potentiel de recherche en France et ses lacunes

Les recherches dans le domaine Toxicologie-Santé-Environnement sont nécessairement multidisciplinaires (chimie, géologie, hydrologie, biologie, microbiologie, physiologie, toxicologie, écotoxicologie, épidémiologie et statistiques notamment). Elles permettent de comprendre les différents aspects du cycle des polluants dans l'environnement, depuis leur formation initiée par les activités humaines jusqu'à leur effets sur la santé en passant par leur diffusion et leur transformation éventuelle dans l'environnement, etc. Les questions d'*Aménagement, de Géographie humaine, de Sociologie, d'Economie* font également partie de la problématique environnementale. Elles permettent de comprendre des causes autres que celles relevant de la biologie et de la physico-chimie de l'environnement. Ces disciplines peuvent être utiles aussi pour mieux gérer une situation locale ou régionale, et prendre les mesures appropriées au contexte social et économique.

Les équipes d'épidémiologie ont un rôle essentiel pour préciser l'impact éventuel des polluants sur la santé humaine. Le succès de leurs recherches est conditionné par la validation des indicateurs d'exposition à prendre en compte et à relier aux indicateurs sanitaires. Les études expérimentales sont, dans tous les cas, indispensables pour modéliser les réponses biologiques et poser les hypothèses qui orienteront les études épidémiologiques.

Le potentiel de recherche en Toxicologie-Santé-Environnement, à l'exclusion de l'épidémiologie, se trouve d'une part dans les Instituts qui ont vocation d'assurer la santé de l'Homme au travail (INRS) et d'évaluer les risques pour l'Homme et l'Environnement (INERIS) et d'autre part au sein d'équipes du CNRS, INSERM, INRA et des équipes universitaires labellisées « Equipes d'accueil » de Toxicologie, et dont la thématique de recherche privilégiée porte sur l'environnement ou les contaminants environnementaux.

Le potentiel des grands organismes de recherche est évidemment important. Toutefois, ces chercheurs sont souvent impliqués dans des thématiques de recherche très fondamentales en relation avec la santé (INSERM) ou encore en relation directe avec l'Environnement sans que soit nécessairement établi le lien entre les deux domaines. Il y a peu d'équipes à l'interface Santé-Environnement et qui affichent cette spécificité.

Le potentiel de recherche en Toxicologie se trouve aussi au sein de structures d'enseignement et de recherche spécialisées en Toxicologie : Facultés de Pharmacie, Ecoles Vétérinaires, et quelques UFR scientifiques (tableau 4). Les équipes de Toxicologie labellisées EA en facultés de Pharmacie avec en moyenne 3 enseignant-chercheurs représentent un assez bon potentiel, mais il est plutôt orienté sur l'étude du médicament ; à l'exception de quelques équipes affichant une problématique environnementale (Agrican à Caen, sites pollués/métabolisme des xénobiotiques/ génotoxicité à Lille, immunotoxicité et tabagisme à Paris V, Toxicologie analytique à Lyon). En ce qui concerne les UFR scientifiques, l'Université de Metz est la seule Université délivrant un enseignement de Toxicologie qui aille de la toxicologie humaine à la toxicologie de l'environnement, et à l'écotoxicologie en Licence, Mastère (Professionnel et Recherche) et Doctorat. Notons que les UFR scientifiques sont surtout impliquées dans les domaines de l'Environnement relatifs à la Chimie Environnementale (Bordeaux, Pau), l'Ecotoxicologie (Bordeaux, Metz, Reims, Angers,...), la Microbiologie (Montpellier, Lyon) et surtout l'Ecologie (Montpellier, Lyon, Marseille, Dijon)⁸.

Parmi les actions « phare » en Toxicologie-Santé-Environnement, citons :

- le Groupe d'Etude de la Reproduction chez l'Homme et les Mammifères, INSERM U435, Rennes (B. Jegou),

⁸ Liste non exhaustive, sans connotation de valeur hiérarchique

- le Groupe Régional d'Etudes sur le Cancer, GRECAN, EA1772, Caen (P. Gauduchon) qui a initié l'étude AGRICAN⁹ (P. Lebailly)
- le Centre d'épidémiologie des populations et d'épidémiologie des cancers en Bourgogne, GEREPT (F. Clinard).

Il y a cependant encore assez peu de programmes fédérateurs permettant l'intégration des différents niveaux d'étude, nécessaire à l'abord des relations Santé-Environnement.

En dehors de ces programmes fédérateurs, les autres équipes ont une thématique de recherche sur des aspects bien ciblés en relation avec l'étude des expositions aux xénobiotiques (devenir dans l'environnement, milieux et organismes) et des effets des polluants.

En matière d'enseignement, l'institutionnalisation des enseignements de toxicologie et de ses différentes branches (toxicologie alimentaire, toxicologie de l'environnement) serait nécessaire ; des enseignements statutaires sont nécessaires, non seulement dans les filières de biologie des universités, mais également dans toutes les filières de formation des ingénieurs, car ces derniers seront confrontés à des questions de sécurité sanitaire et environnementale au cours de leur activité professionnelle.

L'élargissement des enseignements de la toxicologie requiert un potentiel d'enseignants plus important. Actuellement, ce potentiel est limité. Un soutien fort du ministère chargé de l'Education Nationale, de l'Enseignement Supérieur, de la Recherche est urgent.

En matière de programme de recherche, l'interdisciplinarité dans le domaine Santé-Environnement est indispensable. A minima, le partenariat doit inclure des équipes d'analystes et de biologistes (toxicologues). Les appels à proposition de recherche sont un moyen efficace pour fédérer des équipes complémentaires sur un programme de recherche ciblé. La mise en place d'un réseau thématique régional est également efficace en terme de fédération d'équipes. Enfin, la mise en place de plateformes technologiques dans le domaine de la métrologie (analyses physico-chimiques, moléculaires) de la toxicogénomique est nécessaire.

Situation des autres pays européens

Les réglementations européennes relatives à La santé humaine et à l'environnement sont prises quasi exclusivement par les représentants néerlandais, danois, allemands et britanniques de l'Union européenne. Cette situation s'explique par l'investissement de ces pays en terme de recherche et de formation de spécialistes en environnement.

Le RIVM (Institut National de Santé Publique et de Protection de l'Environnement), basé à Bilthoven aux Pays-Bas, regroupe près de 1500 chercheurs impliqués dans des recherches visant à la protection de l'Homme et de l'Environnement. De tels effectifs expliquent facilement le décalage en terme de résultats et d'influence entre nos deux pays.

Les Danois figurent parmi les pays situés à l'avant-garde des questions de santé –environnement grâce également à l'investissement et la mobilisation des instances gouvernementales en matière de recherche et de formation.

La situation de l'Allemagne est également beaucoup plus favorable que la nôtre dans le domaine de la recherche en toxicologie : la toxicologie y est enseignée plus systématiquement qu'en France, car elle est intégrée de manière statutaire aux formations des ingénieurs et des chimistes environnementalistes.

Les pays anglo-saxons ont depuis toujours dominé la toxicologie au niveau européen, aussi bien dans le domaine de la recherche fondamentale que de la recherche appliquée : cette supériorité peut s'expliquer par l'enseignement très poussé de la toxicologie et de ses différentes branches dans les Universités Britanniques (Ecoles de Biologie).

Conclusion

En matière de toxicologie environnementale, la dose ou la concentration des substances incriminées ont toujours été la référence, réglementaire et conceptuelle. Ce qui est logique pour une substance isolée, ne l'est plus quand les effets biologiques et les réponses en termes de santé sont dus à l'action

⁹ Etude de l'incidence des cancers et de la mortalité en milieu agricole sur la France entière

conjuguée d'un ensemble de polluants aux mécanismes d'action différents, additifs voire synergiques. De plus, il est scientifiquement discutable d'exprimer les effets biologiques d'un milieu complexe en se référant aux seuls polluants identifiés en sachant que ces derniers ne représentent que la « face émergée de l'iceberg ».

Ce questionnement devrait inciter la toxicologie environnementale à explorer l'intérêt des réponses biologiques comme indicateurs pertinents de pollution (avec pour référence des échelles catégorielles exprimées en terme d'effets biologiques) plutôt que de retenir des doses ou des concentrations des substances mesurées dans le milieu incriminé, c'est-à-dire des échelles quantitatives à la précision illusoire.

En termes d'orientation de recherche, l'établissement des seuils de toxicité sur le long terme des déterminants environnementaux de la santé humaine apparaît prioritaire et il est indispensable au développement d'une politique de prévention. Il nécessite de meilleures connaissances sur les composantes intervenant dans l'évaluation des risques, et notamment sur :

- les expositions humaines (milieu professionnel et population générale) aux substances classées dangereuses pour leur toxicité,
- les effets biologiques des substances à risque dans un contexte représentatif des conditions environnementales, c'est-à-dire aux faibles doses, sur le long terme, et en tenant compte des phénomènes d'interactions possibles. L'intérêt et les limites de la toxico-épidémiologie méritent dans ce cadre, une attention spéciale,
- la détection des substances toxiques sur le long terme, notamment cancérigènes, et toxiques sur la reproduction ou le développement,
- la prise en compte de groupes à risques particuliers comprenant non seulement les travailleurs soumis à une exposition professionnelle mais également les enfants, les personnes âgées, ou encore les personnes présentant une susceptibilité génétique,

Ces priorités impliquent les actions suivantes :

- analyser et modéliser les relations doses-réponses en testant de préférence l'ensemble de la matrice, et à défaut, des substances jouant le rôle de marqueurs représentatifs de cette matrice,
- tenir compte de la biodisponibilité des polluants organiques dans les matrices polluées et connaître l'importance du transfert dans les chaînes alimentaires menant à l'Homme,
- développer des méthodes d'évaluation des risques appropriées pour approcher la complexité environnementale,
- faire évoluer les modes d'expression de la toxicité en conséquence.

Références

Alavanja MCR, Samanic C, Dosemeci M, Lubin J, Tarone RL, 2003. Use of agricultural pesticides and prostate cancer risk in the Agricultural Health Study cohort. *American Journal Of Epidemiology*, 157, 800-814.

Ashby J., Tennant R.W., 1991. Definitive relationships among chemical structure, carcinogenicity and mutagenicity for 301 chemicals tested by the U.S. NTP *Mutation Research/Reviews in Genetic Toxicology*, 257, 229-306.

Beard J., Jong K., 2002. Can molecular epidemiology help us better understand the environment's role in carcinogenesis ? The example of pesticides. *N.S.W. Public Health Bulletin* 13, 212-214.

Beard J., Sladden T., Morgan G., Berry G., Brooks L., McMichael A., 2003. Health impacts of pesticide exposure in a cohort of outdoor workers. *Environmental Health Perspectives*, 111, 724-730.

Berenblum I., 1941. The cocarcinogenic action of croton resine. *Cancer Research*, 1, 44-48.

Brouwer A., Morse D.C., Lans M.C., Schuur A.G., Murk A.J., Klasson-Wehler E., Bergman A., Visser T.J., 1998. Interactions of persistent environmental organohalogenes with the thyroid hormone system: mechanisms and possible consequences for animal and human health. *Toxicology and Industrial Health*, 14, 59-84.

Corrigan F.M., Murray L., Wyatt C.L., Shore R.F et al., 1998. Diorthosubstituted PCBs in caudate nucleus in Parkinson's disease. *Experimental Neurology*, 150, 339-342

CPP, Comité de la Prévention et de la Précaution, 2001. Risques phytosanitaires liés à l'utilisation des produits phytosanitaires. Ministère de l'Aménagement du Territoire et de l'Environnement, 52 pages.

Crisp T.M., Clegg E.D., Cooper R.L., Wood W.P., Anderson D.G., Baetcke K.P., Hoffmann J.L., Morrow M.S., Rodier D.J., Schaeffer J.E., Touart L.W., Zeeman M.G. Patel Y.M., 1998. Environmental endocrine disruption : an effects assessment and analysis. *Environmental Health Perspectives*, 106, 11-56.

CST, Comité Scientifique et Technique de l'Etude Multifactorielle des Troubles des Abeilles, 2003. Imidaclopride utilisé en enrobage de semences (Gaucho) et troubles des abeilles, Rapport final. Ministère de l'Agriculture, de l'Alimentation, de la Pêche, et des Affaires Rurales, 221 pages.

Fleming L.E., Gómez-Marín O., Zheng D., Ma F., Lee D., 2003. National Health Interview Survey mortality among US farmers and pesticide applicators. *American Journal Of Industrial Medicine*, 43, 227-233.

Flower K.B., Hoppin J.A., Lynch C.F., Blair A., Knott C., Shore D.L., Sandler D.P., 2004. Cancer risk and parental pesticide application in children of Agricultural Health Study participants. *Environmental Health Perspectives*, 112, 631-635.

Georgellis A., Kolmodin-Hedman B., Kouretas D., 1999. Can traditional epidemiology detect cancer risks caused by occupational exposure to pesticides? *Journal Of Experimental & Clinical Cancer Research: CR*, 18, 159-166.

Hickey, J.J., Anderson D.W., 1968. Chlorinated hydrocarbons and eggshell changes in raptorial and fish-eating birds. *Science* 162, 271-273.

Hunt E.G., Bischoff A.I., 1960. Inimical effects on wildlife of periodic DDD applications to Clear Lake. *Calif. Fish Game* 46, 91-105.

IFEN, Institut Français de l'Environnement, 2001. Les pesticides dans les eaux, n°34, 117 pages

Kallenborn R., Oehme M., Wynn-Williams D.D., Schlabach M., Harris J., 1998. Ambient air levels and atmospheric long-range transport of persistent organochlorines to Signy Island, Antarctica. *The Science of The Total Environment*, 220, 167-180.

Le Goff J., 2004. Risque de cancer en milieu agricole : Apport de la mesure des adduits à l'ADN leucocytaire pour l'évaluation de l'impact génotoxique de l'exposition professionnelle à des pesticides. Doctorat de l'Université de Caen. 214 pages.

Newell R.N., 1971. The global circulation of atmospheric pollutants. *Scientific American*, 224, 32-42.

O'Leary E.S., Vena J.E., Freudenheim J.L., Brasure J., 2004. Pesticide exposure and risk of breast cancer: a nested case-control study of residentially stable women living on Long Island. *Environmental Research*, 94, 134-144.

Robertson L.W., Hansen L.G., 2001. PCB, recent advances in environmental toxicology and health effects. Hansen Eds, Univ. Press of Kentucky, Lexington, USA.

Tennant R.W., Margolin B.H., Shelby M.D, Zeiger E., Haseman J.K., Spalding J., Caspary W., Resnick M., Stasiewicz S., Anderson *et al.*, 1987. Prediction of chemical carcinogenicity in rodents from *in vitro* genetic toxicity assays. *Science*, 236, 933-941.

Zahm S.H., Ward M.H., 1998. Pesticides and childhood cancer. *Environmental Health Perspectives*, 106, Supplement 3, 893-908.

• Acronymes et Sigles

AFSSA	Agence française de sécurité sanitaire des aliments
AFSSE	Agence française de sécurité sanitaire environnementale
CEFIC	European Chemical Industry Council
DDT	Dichloro-diphényl trichloréthane
ECVAM	European Center for the Validation of Alternative Methods
ECB	European Chemicals Bureau
EEA	EEA Agence Européenne pour l'Environnement
ESF	European Science Foundation
FAO	Food and Agriculture Organization of the United Nations
HAP	Hydrocarbure aromatique polycyclique
IARC	International Agency for Research on Cancer
IFEN	Institut Français de l'Environnement
InVS	Institut de Veille Sanitaire
NIEHS	National Institute of Environmental Health Sciences
NTP	National Toxicology Program
OCDE	Organisation de coopération et de développement économiques
OIE	Office International de l'Eau
OMS	Organisation mondiale de la santé
OSPAR	Convention pour la protection du milieu marin de l'Atlantique du Nord-Est
PCB	Polychlorobiphényle
PM _{2,5}	Particules microscopiques présentes dans l'air (particules « fines ») de diamètre inférieur à 2,5 micromètres
PNSE	Plan National Santé Environnement
POP	Polluant organique persistant
PSAS-9	Programme de surveillance Air et Santé 9 villes
UNEP	United Nations Environment Programme
US-EPA	United States - Environmental Protection Agency

Tableau n°1 : Organismes internationaux impliqués dans la réglementation, l'évaluation des substances chimiques et le développement de méthodes de détection, et principaux programmes de recherche sur l'Environnement en relation avec la santé humaine.

Thème	Organismes internationaux	Programmes / réseaux de recherche
<i>Substances chimiques (Evaluation, Réglementation)</i>	<p><i>Communauté européenne</i> ECB European Chemical Bureau(Ispra) EEA Agence Européenne pour l'Environnement (Copenhague) Agence Européenne pour l'Environnement (Helsinki) USA NTP National Toxicology Program NIEHS National Institute of Environmental Health Sciences EPA Environmental Protection Agency</p>	
<i>Sécurité alimentaire</i>	OMS – FAO – OIE -	
<i>Persistent organic pollutants POP</i>	<p>UNEP (1997, 2001, 2003) ESF European Science Foundation</p> <p>OSPAR Convention pour la protection du milieu marin de l'Atlantique du Nord-Est</p>	<p>EcolMAT Food web modelling for ecol. assessment of terrestrial pollution Liste des substances chimiques devant faire l'objet de mesures prioritaires</p>
<i>Perturbateurs endocriniens</i>	<p>CEFIC European Chemical Industry Council</p> <p>OCDE EDSP</p> <p>Programmes de la Communauté Européenne (5^e et 6^e PCRD)</p>	<p>Programmes de recherche européens financés pour et par l'industrie Standardisation méthodes d'essais Endocrine Disruptor Screening Program Programmes ou Réseaux de recherches européens financés par l'UE (EDEN, EURISKED, FIRE, COMPRENDO, EDERA, CASCADE)</p>
<i>Cancérogènes chimiques</i>	<p>IARC International Agency for Research on Cancer NTP ECVAM European Center for the Validation of Alternative Methods OCDE</p>	<p>Validation essais de transformation cellulaire pour détecter les cancérogènes génotoxiques et non génotoxiques</p>
<i>Sols pollués</i>		<p><i>Nicole- Network for Industrially contaminated land in Europe</i> <i>Clarinet- Contaminated Land Rehabilitation Network</i></p>

Tableau 2 : Principales associations savantes internationales traitant des questions de Toxicologie-Santé-Environnement

Associations	Sigle	Intitulé
européennes	EACR	European Association for Cancer Research
	EEMS	European Environmental Mutagen Society
	EUROTOX	Federation of European Toxicologists and Societies of Toxicology
internationales	ACS	The American Chemical Societies
	EES	Society of Ecotoxicology and Environmental Safety
	ET&C	Society of Environmental Toxicology and Chemistry
	GTA	Genetic Toxicology Association
	ICPAC	International Committee on Polycyclic Aromatic Compounds

Tableau 3 : Principaux journaux scientifiques relatifs à la Toxicologie Environnementale (hors Nature, Science)

Agriculture, Ecosystems & Environment	International Journal of Parasitology
Annals of Occupational Hygiene	Journal of Toxicology and Environmental Health
Aquaculture	Marine Environmental Research
Aquatic Toxicology	Molecular and Cellular Endocrinology
Archives of Environmental Contamination and Toxicology	
Archives of Toxicology	Mutagenesis
Biomarkers	Mutation Research
Cancer Letters	Neurotoxicology
Chemosphere	Pesticide Biochemistry and Physiology
Comparative Biochemistry and Physiology	Science of the Total environment
Crop protection	Toxicological Sciences
Ecotoxicology and Environmental Safety (EES)	Toxicology
Environmental Health Perspectives	Toxicology Letters
Environmental Pollution	Toxicon
Environmental Research	Toxicology Pathology
Environmental Toxicology	Xenobiotica
Environmental Toxicology and Chemistry (ETC)	
Environmental Toxicology and Pharmacology	
Food and Chemical Toxicology	
Food chemistry	
Food control	

Tableau n°4 : Equipes de recherche impliquées dans l'étude des expositions aux polluants (devenir, métabolisme, toxicocinétique) et de leurs effets environnementaux

N°	UNIV	RESPONSABLE	INTITULE abréviation officielle	THEMATIQUE en relation avec les questions de Santé Environnement
UMR 1089 INRA	TOULOUSE	TULLIEZ Jacques	Xénobiotiques	Distribution, métabolisme et mécanismes de perturbation endocrinienne des xénobiotiques
UMR 181, INRA/ENVIT	TOULOUSE	TOUTAIN Pierre-Louis	Physiopathologie et Toxicologie expérimentales	Toxicocinétique et impact des xénobiotiques chez les mammifères
UMR 5472 CNRS	BORDEAUX	GARRIGUES Philippe	Laboratoire de Physico et Toxico Chimie des Systèmes Naturels - LPTC	Devenir des polluants organiques dans les écosystèmes aquatiques Biotransformation des HAPs
UMR 7567 CNRS	NANCY	BURNEL Daniel	Laboratoire de Chimie et Toxicologie des Métaux	Biodisponibilité des polluants chez les mammifères. Mécanismes d'absorption digestive
UMR 7517 CNRS	STRASBOUR G	MILLET Maurice	Laboratoire de physicochimie de l'atmosphère	Exposition atmosphériques aux polluants, pesticides et biocides
UMR 5089 CNRS	TOULOUSE	SALLES Bernard	Inst Pharmacologie et Biologie Structurale	Réparation de l'ADN : Mécanismes et Applications
RA 3234	ROUEN UER Médecine Pharmacie	GUERBET Michel	Laboratoire de Toxicologie	Devenir des médicaments hospitaliers dans les systèmes aquatiques et les stations d'épuration
EA 3771	STRASBOUR G	FROSSARD Nelly	Inflammation et Environnement	Asthme et Pollution chimique
CEMAGRE F	ANTONY	TUSSEAU- VILLEMIN Marie-Hélène	Qualité des fonctionnements hydrologiques des systèmes aquatiques	Devenir et transfert des polluants dans les compartiments aquatiques
UMR 5805 CNRS	BORDEAUX	BOUDOU Alain	Ecophysiologie et Ecotoxicologie des Systèmes Aquatiques	Effets des polluants aquatiques. Transfert dans les chaînes trophiques
UMR 1220 INRA	BORDEAUX	PELLERIN Sylvain	Transfert Sol-Plante et Cycle des Eléments Minéraux dans les Ecosystèmes cultivés	Devenir et transfert des polluants en milieux terrestres
UMR 7146 CNRS	METZ	VASSEUR Paule	Ecotoxicité, Santé Environnementale (ESE)	Ecotoxicité des polluants dans les milieux aquatiques et terrestres. Transfert, (géo)toxicité des HAPs
UMR 985 INRA	RENNES	LAGADIC Laurent	Equipe Ecotoxicologie et Qualité des Milieux Aquatiques	Effets des pesticides sur la dynamique des populations aquatiques et terrestres
EA 2690	LILLE	MARZIN Daniel DENAYER Franck	Toxiques et Cancérogènes Professionnels et Environnementaux	Génotoxicité <i>Effets des polluants atmosphériques</i>
EA 1772	CAEN	GAUDUCHON Pascal	GRECAN Groupe Régional d'Etudes sur le Cancer	Pesticides. Epidémiologie moléculaire et biomarqueurs
EA 1784	MARSEILLE	DUMENIL Georges	Biogénotoxicologie et Mutagénèse Environnement.	Génotoxicité des polluants
EA 2069	REIMS	BIAGIANTI- RISBOURG Sylvie	Unité de Recherches Vignes et Vins de Champagne	Pesticides. Impact sur les milieux aquatiques
EA 3222	LE HAVRE	LEBOULENGER François	Laboratoire d'Ecotoxicologie Milieux Aquatiques	Perturbateurs endocriniens dans l'environnement

EA 2160	NANTES	AMIARD Jean-Claude	Ecotoxicologie SMAB	Mécanismes de génotoxicité Biodisponibilité des polluants dans les écosystèmes dulçaquicoles et estuariens
IFREMER	NANTES	BURGEOT Thierry	Ecotoxicologie	Génotoxicité, Ecotoxicité des polluants organiques en milieu marin
INERIS	VERNEUIL EN HALATTE	PORCHER Jean-Marc	Unité d'Evaluation des Risques Ecotoxicologiques	Cytotoxicité des substances chimiques dans les systèmes aquatiques
CEMAGRE F	LYON	BABUT Marc	Biologie des écosystèmes aquatiques	Devenir et effets des polluants, pesticides, médicaments dans les écosystèmes aquatiques
ENTPE	LYON	PERRODIN Yves	Laboratoire des Sciences de l'Environnement	Génotoxicité des polluants hydriques. Sols pollués. Déchets

Résistance aux médicaments et aux pesticides (biocides)

Prospectives scientifiques

Nicole Pasteur, directeur de recherche
Institut des Sciences de l'Evolution, UMR 5554, Université de Montpellier 2

Le contexte

Les progrès considérables de la Santé des populations humaines au cours du 20^e siècle ont été largement dus au développement et à la mise sur le marché de composés « biocides » (médicaments et pesticides). Ces composés permettent d'éliminer les organismes indésirables qui induisent des pathologies chez l'homme ou affectent les ressources vivantes, animales ou végétales, dont il dépend. Ainsi, les biocides sont utilisés pour lutter contre les agents pathogènes (virus, bactéries, protozoaires ou métazoaires) ou les vecteurs de ces pathogènes, contre les ravageurs des cultures, et contre la prolifération cellulaire (cancer). Ils incluent les produits anti-bactériens, anti-parasitaires, anti-cancéreux, ainsi que les pesticides (insecticides et herbicides, par exemple).

L'efficacité d'un grand nombre de biocides est aujourd'hui compromise par l'apparition de phénomènes de résistance correspondant à la capacité des organismes visés à survivre en présence de concentrations de biocide normalement létales. Ces phénomènes de résistance sont observés dans un nombre d'espèces toujours croissant et, pour chaque espèce, concernent des régions de plus en plus vastes suite à la mondialisation des transports. Sachant que les ravageurs des cultures sont responsables de plus de 30% de la perte des productions agricoles, les maladies infectieuses du tiers de la mortalité annuelle mondiale (WHO 2001) et que plus de 95% des échecs aux traitements anti-cancéreux sont attribués à des résistances, il est clair que les phénomènes de résistance aux biocides sont une préoccupation importante en agronomie et en santé publique.

Un des défis du futur est d'éviter ou de limiter leur impact négatif au niveau curatif individuel, au niveau de la santé des populations humaines (endémies, infections microbiennes, cancer, nutrition par le biais de la protection des cultures, ...) et, plus généralement, au niveau économique des pays et de la planète.

Origine de la résistance : un phénomène adaptatif

Les "biocides" sont des composés chimiques obtenus par synthèse ou extraits d'organismes (le plus souvent des micro-organismes) qui, en se combinant avec une cible moléculaire (protéine), diminuent ou interrompent son activité physiologique normale, entraînant ainsi la mort de l'organisme visé. La résistance est une adaptation génétique de l'organisme ciblé suite aux modifications de l'environnement dans lequel il vit : elle est le résultat de la sélection des individus qui ont la plus grande probabilité de se reproduire en présence du biocide. Cette probabilité, appelée valeur adaptative ou fitness, varie entre individus d'une même population en fonction du nombre et de la nature des gènes de résistance qu'ils portent. Elle dépend aussi de la pression de sélection exercée par le milieu, c'est-à-dire de la concentration du biocide.

Nature des gènes de résistance

Pour un biocide particulier (ou une famille de biocides), deux mécanismes de résistance sont fréquemment sélectionnés: la diminution d'affinité de la cible moléculaire vis-à-vis du biocide, et l'augmentation de l'efficacité de la détoxification par dégradation, "capture" ou excrétion. D'autres mécanismes ont aussi été décrits, telles la diminution de la pénétration dans les cellules ou dans l'organisme, la modification du comportement (évitement chez animaux, tendance à une organisation spatiale protégeant la majorité des individus d'une population comme les biofilms bactériens). Au niveau génétique, ces modifications correspondent à des mutations ponctuelles (affectant les gènes de structure ou leur expression) ou à des duplications géniques. Ces mutations, favorables en présence de biocide, sont transmises de générations en générations. Des gènes codant différents mécanismes de résistance à un même biocide ou à des biocides distincts peuvent s'accumuler chez une même espèce, donnant naissance à de nouveaux génotypes résistants à de multiples biocides. Le profil de l'évolution de la résistance dans le temps et dans l'espace est semblable chez la plupart des organismes et pour tous les biocides. La résistance, quand elle apparaît, est localisée à une zone géographique limitée, puis elle s'étend progressivement et peut concerner l'ensemble de l'espèce. Une exception notable concerne les bactéries où des échanges génétiques entre espèces ou entre groupes écologiques peuvent se faire *via* des éléments mobiles (bactériophages, plasmides, ADN nu

ou transposons). Ce phénomène est responsable de l'apparition soudaine de résistances multiples très élevées.

Pression de sélection et valeur adaptative (fitness)

En absence de biocide, les individus résistants montrent, en règle générale, une valeur adaptative réduite par rapport aux individus sensibles. Cela explique pourquoi, avant l'utilisation des biocides, les mutations induisant une résistance avaient une fréquence très faible (probablement proche du taux de mutation). Quand la "pression du biocide" est relâchée, la fréquence des sensibles augmente. Toutefois, la fitness d'un gène de résistance peut être partiellement ou totalement restaurée par la sélection de nouvelles mutations. Les mutations de restauration sont de nature variée (mutations ponctuelles, duplications) et concernent le gène porteur de la mutation conférant la résistance lui-même ou d'autres gènes. Dans les quelques cas documentés (résistance aux anti-viraux et aux antibiotiques), plus de 30 mutations restaurant la fitness d'un gène de résistance particulier ont pu être identifiées. La probabilité d'apparition de telles mutations semble donc entre 10 et 100 fois plus élevée que celles des mutations induisant la résistance. Ce phénomène de restauration de fitness a des conséquences médicales et agronomiques importantes: quand il s'est produit, diminuer ou même supprimer la pression du biocide n'a plus d'incidence sur la fréquence des sensibles.

En présence d'un biocide, les individus résistants ont une fitness plus élevée que les individus sensibles. Pour de nombreux organismes, nous sommes aujourd'hui dans une situation où des gènes distincts, conférant une résistance à un même biocide, ont été sélectionnés. Les différents génotypes résistants peuvent avoir des fitness différentes et, quand ils coexistent dans une population, leur fréquence changera en relation avec la pression de sélection du biocide. La résistance à un biocide pourra donc changer d'intensité, et son support génétique se modifier profondément au cours des générations.

Evolution de la résistance : les inconnus

La persistance des espèces depuis que la vie existe sur notre planète, est liée à leur capacité à s'adapter aux changements qui se produisent dans leur environnement. La résistance aux biocides est une expression de cette capacité. Elle repose avant tout sur la variabilité génétique et les mécanismes qui la génèrent: mutations et migration. On a identifié, chez quelques espèces, le ou les gènes impliqués dans la résistance, parfois la ou les mutations. Dans beaucoup de cas, seule la capacité à survivre l'exposition à une concentration supérieure à celle qui était létale auparavant est constatée. On comprend comment la fréquence des phénotypes résistants varie en fonction de la pression de sélection au cours des générations, et nous ces changements peuvent être modélisés en tenant compte de facteurs spécifiques aux organismes considérés (systèmes de reproduction, distribution spatiale, taux de migration, ... etc).

Ces connaissances sont encore émaillées de « boîtes noires ». Par exemple, quel est le taux de mutation donnant une résistance au niveau d'un gène particulier? Le taux moyen de mutations ponctuelles par génération varie entre 10^{-6} et 10^{-9} selon les auteurs. On sait qu'il n'est pas constant sur l'ensemble du génome d'une espèce, qu'il diffère entre espèces, et qu'il peut se modifier en réponse à la sélection. (Les biocides en eux-mêmes ne sont pas mutagènes – c'est une caractéristique très contrôlée avant la mise sur le marché. Toutefois, un organisme exposé à un biocide sera plus apte à lui résister si sa capacité à muter augmente : cela donnera à la sélection par le biocide une panoplie plus large de gènes mutés pour trier les plus favorables.) La sélection agit sur un phénotype, lui-même dépendant d'une protéine. La probabilité de substitution d'un acide aminé précis par celui qui induira une résistance n'est pas la même selon le codon, même si le taux de mutation est identique. Des questions comparables se posent avec les mutations donnant lieu à des duplications. Il est probable que la fréquence de ce type de mutation est faible. Toutefois les duplications peuvent engendrer la multiplication du nombre de copies du gène (amplification) par recombinaisons inégales. La fréquence des recombinaisons inégales est de l'ordre de 1% chez certaines espèces. Si le niveau de résistance est plus ou moins proportionnel au nombre de copies de gène contenu dans l'amplification, il augmentera rapidement.

Une autre « boîte noire » est tout ce qui se passe entre le moment où l'on commence à utiliser un biocide et celui où on constate la première résistance, tant au niveau physiologique que des populations.

Enfin, la dynamique de la résistance dans les populations naturelles est peu documentée. Celle des changements de fréquence des gènes de résistance est réduite à quelques cas. C'est pourtant la dynamique des gènes de résistance qui permettra de mieux comprendre l'évolution de la résistance au niveau de chaque espèce, et de préciser l'échelle géographique pertinente pour rendre efficaces les mesures de prévention. La difficulté des études sur la dynamique des gènes de résistance est le

décalage qui existe le plus souvent entre la première observation d'une résistance et l'identification du gène responsable. Dans le passé, ce décalage était d'une ou deux décennies. Ce décalage devrait se réduire avec les nouveaux outils moléculaires dont nous disposons. Mais il est important de pouvoir reconstruire la continuité des événements dans le temps et dans l'espace pour comprendre la dynamique des gènes de résistance et identifier les facteurs responsables de cette dynamique.

Les stratégies pour pallier l'impact négatif des phénomènes de résistance

Historiquement, les premières actions pour limiter l'impact négatif de la résistance ont été d'augmenter les doses de biocides utilisées. Puis on a changé la nature du biocide. Puis on a appliqué des stratégies d'utilisation des biocides qui tentaient de stopper ou tout au moins de ralentir le phénomène d'adaptation : combinaison de biocides, rotations, création de refuges non traités, organisation géographique particulière des traitements,... (Notons que toutes ses stratégies reposent implicitement sur le fait que la fitness des phénotypes résistants est plus faible que celles de phénotypes sensibles et/ou que le taux de mutation est très bas.)

Ces trois alternatives sont, semble-t-il, les seules disponibles. Elles sont à considérer dans un contexte socio-économique où (1) nous sommes plus conscients des risques environnementaux liés à la toxicité vis à vis des organismes non ciblés, (2) un coût de mise au point de nouveaux biocides (médicaments ou pesticides) toujours croissant, et (3) une "vie" des nouveaux biocides potentiellement relativement courte.

Dynamique scientifique

La prise de conscience des problèmes médicaux et agronomiques liés au développement de la résistance a commencé il y a une vingtaine d'années, mais ce n'est que depuis les années 1990 que les recherches se sont intensifiées (voir tableau en annexe).

Les réflexions sur les mesures à prendre sont convergentes pour l'ensemble des biocides. On peut en trouver le détail dans deux recueils: *WHO Global Strategy for Containment of Antibicrobial Resistance* (WHO/CDS/DRS/2001.2) pour la résistance aux antimicrobiens et *Pesticide Resistance. Strategies and Tactics for Management* publié en 1986 par la *National Academic Press* (Washington D.C) pour la résistance aux pesticides.

Schématiquement, elles incluent:

- la mise en place de mesures visant, d'une part, à limiter l'utilisation des biocides aux cas où ils sont vraiment nécessaires et, d'autre part, à réduire les risques de sélection de résistance(s);
- la mise en place de systèmes de surveillance de la résistance (et des gènes qui en sont responsables) afin (1) d'évaluer l'efficacité des mesures prises pour la contrôler au niveau local, régional, voire mondial, (2) d'identifier les nouvelles tendances de son évolution, et (3) de développer des techniques de prévision;
- le soutien de recherches visant à développer de nouveaux biocides en combinant les expertises académiques et du monde industriel (firmes pharmaceutiques et chimiques). Il s'agit notamment d'utiliser la connaissance des génomes et des approches multidisciplinaires de la génétique moléculaire et structurale, de la chimie de synthèse, de la modélisation moléculaire, de biologie cellulaire, de la physiologie...

Les perspectives scientifiques et les priorités envisageables

Les deux grands axes de recherche qui se dégagent sont :

d'une part, améliorer nos connaissances sur les mécanismes et l'évolution dynamique de la résistance. L'objectif est de limiter son impact à court terme (10/20 ans), et surtout à long terme.

d'autre part, soutenir le développement de nouveaux biocides pour remplacer ceux qui sont ou vont devenir inefficaces dans les prochaines années, ou qui sont jugés trop toxiques pour l'environnement.

Pour les deux axes, les collaborations et coopérations entre disciplines scientifiques sont indispensables. Les contacts entre spécialistes travaillant sur des organismes différents (microorganismes, virus, parasites, cancer, plantes, ...) sont à encourager fortement pour faire émerger des idées nouvelles. La prise en compte des acteurs de différentes origines – académiques, industriels, agences gouvernementales, personnels confrontés avec le terrain (médecins et personnels soignants, agriculteurs) – est un gage de réussite.

Mécanismes et évolution dynamique de la résistance

Il s'agit de faire progresser nos connaissances sur les mécanismes de résistance et l'identification des gènes impliqués en utilisant l'ensemble des outils apportés par le séquençage des génomes, la génétique moléculaires, la protéomique, la biologie cellulaire... De mettre au point les outils d'identification de ces gènes (ou de leurs mutations) dans les populations naturelles, pour pouvoir effectuer le suivi des variations de leur fréquence en relation avec les niveaux de résistance observés. D'utiliser les approches de biologie et génétique des populations, et de l'écologie fonctionnelle et évolutive pour analyser leur dynamique temporelle et spatiale. D'utiliser la modélisation à des fins prédictives.

Ces recherches doivent être faites en liaison avec les acteurs chargés de la surveillance de la résistance qui, suite aux recommandations des organismes internationaux, commencent à se mettre en place dans différents pays (USA, Europe,...). Un aspect important serait de mettre en place des méthodes de conservation des échantillons afin de revenir sur leur analyse quand les outils diagnostiques d'identification des gènes de résistance sont au point. On pourrait ainsi reconstituer les scénarios d'évolution afin d'améliorer nos systèmes de prédiction. Ces derniers sont l'enjeu du futur pour les biocides actuellement sur le marché, comme pour ceux qui seront mis au point dans le futur.

Développer de nouveaux biocides

C'est un aspect indispensable à développer, car beaucoup des biocides utilisés actuellement ne pourront plus l'être dans le futur. La perte d'intérêt des industries pharmaceutiques et chimiques dans ce domaine, implique que la recherche académique accepte d'y attribuer un fort investissement. Elle en a les moyens conceptuels et techniques. Elle peut se mobiliser pour utiliser les approches pluridisciplinaires indispensables : la connaissance des génomes, les outils moléculaires et protéomique, la chimie structurale et combinatoire, les outils de biologie cellulaire.

Il faut envisager de soutenir les recherches qui, aujourd'hui, semblent prometteuses mais aussi les idées nouvelles proposant des voies d'investigation encore inexplorées, en acceptant des risques d'échec. Les progrès de la biologie intégrative, de la physiologie sont à suivre avec attention pour imaginer de nouvelles cibles, de nouvelles molécules (constitution d'une cellule de veille ?). Enfin, l'expérience que nous avons de la résistance doit rester présente à l'esprit, et être utilisée pour anticiper les résistances qui très probablement apparaîtront, en tenant compte de la diversité génétique qui existe chez les espèces considérées et des mécanismes qu'elles ont mis en place pour la maintenir (mutations, systèmes de reproduction, éléments mobiles).

Résistance et société

La résistance est un problème de société. Elle concerne les pays du Nord comme ceux du Sud, la santé et l'agriculture au sens large. Sa propagation rapide dans une espèce donnée est en large part le résultat de la globalisation des transports (voyages, commerce), des conditions économiques et politiques locales (guerres, réfugiés, migrants économiques). Elle permet à certaines espèces d'envahir des environnements nouveaux (hôpitaux et maladies nosocomiales, nouvelles cultures et mauvaises herbes, ...)...

Limiter la résistance doit donc s'appuyer sur des actions locales, régionales, nationales et internationales, touchant les domaines de l'éducation, de la santé et de l'agriculture.

Documents consultés

Anonyme, 1986. Pesticide resistance. Strategies and tactics for management. National Academy Press, Washington DC

Levy S. B. and Marshal B. 2004. Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. Nature Medecine 10:S122-127.

Longley D.B. and Johnston P.G., 2005. Molecular mechanisms of drug resistance. Journal of Pathology 205: 275-292.

Maisnier-Patin S. and Andersson D.I., 2004. Adaptation to the deleterious effects of antimicrobial drug resistance mutations by compensatory evolution. Res. Microbiol. 155 : 360-369

WHO, 2001. Global strategy for containment of antimicrobial resistance. WHO/CDS/DRS/2001.2

Nombreux documents obtenus sur des sites internet : MEDD (France), Center of Disease Control, Insecticide Resistance Action Committee (IRAC), FAO, etc.

Remerciements

L'auteur remercie Bernard Godelle, Patrick Monfort, Georges Pasteur, Michel Raymond et Henri Vial, pour les documents qu'ils lui ont communiqués et pour leur disponibilité dans des discussions.

Un essai d'évaluation de la dynamique scientifique dans le monde et en France sur les recherches concernant la résistance aux biocides.

Le tableau ci-dessous résume les résultats d'interrogations de la base de données ISI WEB OF SCIENCES (WOS), pour évaluer l'intérêt que la communauté scientifique donne aux phénomènes de résistance à deux types de biocides : les antibactériens (identifiés par le mot clé « microb* ») et les insecticides (mot-clé insect*). La même interrogation a été faite sur l'ensemble de la base (Monde) et pour la France en précisant le pays dans le champ des institutions. Il a été vérifié que les interférences entre « microb* » et « insect* » étaient négligeables.

	Monde / 5 ans	France / 5 ans	% France/ monde
1945-1955	84	0	0%
1955-1960	60	0	0%
1961-1965	105	0	0%
1966-1970	148	0	0%
1971-1975	167	2	1%
1976-1980	262	5	2%
1981-1985	327	5	2%
1986-1990	429	18	4%
1991-1995	4 264	237	6%
1996-2000	6489	487	8%
2001-2005	7642	571	7%

Avec toute la prudence qu'il faut accorder à une telle analyse, on note dans le monde comme en France :

la forte augmentation du nombre d'articles (environ 10 fois) entre la période 1986-1990 et la période 1991-1995. Ce fait est probablement à relier à la prise de conscience des problèmes de résistance, en particulier au niveau médical dans le monde (voir rapport WHO 2001).

la persistance de l'augmentation du nombre d'articles depuis la période 1991-1995, avec une participation de la France variant de 6 à 8%.

Champs électromagnétiques non-ionisants

Bernard Veyret¹ et Isabelle Lagroye²

Laboratoire PIOM³, UMR 5501 CNRS, EPHE⁴

ENSCP⁵, Université Bordeaux, 33607 Pessac cedex

Introduction

La problématique des effets sanitaires potentiels des champs électromagnétiques non ionisants date du début du développement fulgurant des applications de l'électricité et des télécommunications radio. Actuellement deux thèmes principaux mobilisent la recherche, les pouvoirs publics et les médias : les effets des champs magnétiques 50/60 Hz (ELF⁶) du transport de l'électricité sur la leucémie de l'enfant et ceux des téléphones mobiles (RF⁷) sur la population en général et les enfants en particulier.

Les deux thèmes sont traités séparément ci-dessous sous les appellations « ELF » et « RF ».

Contexte scientifique

Social

La demande sociétale est actuellement très forte en rapport avec les deux thèmes mais surtout vis-à-vis de la téléphonie mobile en raison du nombre élevé de téléphones mobiles et des craintes suscitées par les stations de base correspondantes. Les agences et ministères se sont mobilisées ainsi que des associations. Une revue récente écrite par des sociologues du CNRS décrit bien cette situation.⁸

Économique

Des enjeux majeurs se situent au cœur des deux problématiques : la mise en place de nouvelles lignes haute-tension, nécessitées en particulier par le besoin en électricité de régions ou de pays limitrophes, pose des problèmes graves d'acceptation par les riverains. Il en est de même pour les stations de base de la téléphonie mobile. Dans ce cas, les enjeux financiers correspondant au déploiement de nouveaux réseaux ou à la densification d'anciens réseaux sont considérables.

¹ Ingénieur, Physicien, Directeur de recherche CNRS et directeur du Laboratoire de Bioélectromagnétisme de l'EPHE
(b.veyret@enscpb.fr)

² biologiste, pharmacienne, Maître de conférences de l'EPHE (i.lagroye@enscpb.fr)

³ Physique des Interactions Ondes-Matière

⁴ École Pratique des Hautes Études

⁵ École Nationale Supérieure de Physique et Chimie de Bordeaux

⁶ extremely low frequency

⁷ radiofrequency

⁸ CSO : www.cso.edu/site/fiche_breve.asp?br_id=70

Sanitaire

Les questions sanitaires réelles (non identifiables aux craintes émises) concernent la leucémie de l'enfant sous exposition aux champs magnétiques ELF (relation dose-effet, facteurs de confusion) et l'utilisation du téléphone mobile qui émet des micro-ondes près de la tête.

Médiatique

Les deux thèmes sont très présents dans les médias et les articles sont nombreux chaque fois qu'un « événement » se produit, tel que la publication d'un rapport, d'un article (seuls les articles suggérant un danger potentiel sont mentionnés) ou le démontage d'une antenne.

Principales questions scientifiques et objet de recherche

Régulièrement, l'OMS, dans le cadre du programme « International EMF-project », met à jour les questions scientifiques à traiter d'urgence ou à long terme et publie des recommandations de recherche qui inspirent largement les différents programmes à l'échelle mondiale.⁹

ELF

- La question principale concerne la cause de l'association trouvée entre exposition aux ELF et leucémie de l'enfant.
- La deuxième question à laquelle il faudrait répondre n'est pas de nature biologique ou sanitaire mais physique : il s'agit de savoir quel est le niveau d'exposition de la population française pour mieux comprendre l'augmentation du risque observée et prendre des mesures éventuelles. En particulier, il faudra mieux connaître la nature, le nombre et la localisation des sources responsables des exposition les plus fortes ($> 0,3 \mu\text{T}$).

RF

- La première question qui se posait concernait l'augmentation éventuelle de cancers du cerveau chez les utilisateurs de téléphones mobiles. L'ensemble des données expérimentales et épidémiologiques disponibles ne semble pas indiquer de risques particuliers mais plusieurs études sont en cours dont il faut attendre les résultats pour conclure.
- Les questions suivantes portent sur la barrière hémato-encéphalique, les protéines de choc thermique et autres thèmes pour lesquels des résultats positifs ont été obtenus. La question de la sensibilité accrue des enfants, basée uniquement sur des hypothèses, reste à explorer.

Aperçu de la dynamique scientifique à l'étranger

Revue

- Quelques revues scientifiques spécialisées existent (*Bioelectromagnetics*, *Electromagnetobiology*), mais une grande partie des articles est publiée dans des revues concernant les rayonnements (*Radiation Research*, *International Journal of Radiation Biology*) et des revues de biologie (FASEB, etc.) ou de biophysique ou biochimie (par exemple *Bioelectrochemistry*).

⁹ par exemple pour les RF : www.who.int/peh-emf/research/rf03/en/

- Les résultats des études étant souvent négatifs, il est parfois difficile de les publier dans des revues non spécialisées.

Associations scientifiques

Deux sociétés savantes principales existent au niveau mondial, la BEMS¹⁰ et l'EBEA¹¹. Elles regroupent à elles deux environ un millier de membres et organisent des congrès internationaux. D'autres associations ont été créées aux niveaux nationaux (Russie, Italie, etc.) et des sections d'autres associations sont également impliquées (en France par exemple la SFRP¹², le CNFRS¹³). Des actions ont été organisées en Europe pour rassembler les chercheurs (COST 281, EMF-NET, etc.)

Grands programmes nationaux et internationaux

- L'essentiel de la recherche mondiale est effectué en Europe où se trouve la majorité des équipes de recherche. La commission européenne a participé à la définition et au financement de programmes au sein du 5^e PCRD (programmes Perform, Interphone, Cemfec, Guard, Ramp, etc.). Actuellement (6^e PCRD), seule une action de coordination est en route (EMF-NET¹⁴).
- Des programmes sont également soutenus par l'industrie soit au niveau européen (Perform B et C) soit au niveau national en parité avec les gouvernements (GB¹⁵, Finlande¹⁶, Allemagne¹⁷, France (ACI)¹⁸, etc.).
- D'autres pays sont actifs et en particulier le Japon, la Corée, les USA et l'Australie.

Potentiel de recherche en France

Disciplines

Physique, dosimétrie

De nombreuses équipes publiques et privées ont les compétences nécessaires en dosimétrie et conception de systèmes d'exposition (IRCOM¹⁹ ; Supélec, France Télécom R&D, etc.)

Biologie et médecine

- Seules deux équipes consacrent toute leur activité à ce type de recherche (PIOM et INERIS²⁰).

¹⁰ Bioelectromagnetics Society (www.bioelectromagnetics.org/)

¹¹ European Bioelectromagnetics Association (www.ebea.org/)

¹² Société Française de Radio Protection (www.sfrp.asso.fr/)

¹³ Comité National Français de Radioélectricité Scientifique (<http://cnfrs.get-telecom.fr/>)

¹⁴ www.emf-net.isb.cnr.it/

¹⁵ www.mthr.org.uk/

¹⁶ www.uku.fi/lavita/

¹⁷ www.emf-forschungsprogramm.de/

¹⁸ www.recherche.gouv.fr/recherche/fns/radiotelmoblie.htm

¹⁹ www.ircom.unilim.fr

²⁰ institut national de l' de l'environnement industriel et des risques (www.ineris.fr/index.php)

- Peu d'équipes se sont intéressées à la réalisation d'études cliniques, pourtant nécessaires.

Epidémiologie

Plusieurs équipes françaises en particulier au sein de l'Inserm ont les compétences et l'expérience de cette approche.

Laboratoires

- Dans les trois disciplines citées, deux ou trois équipes existent en France qui sont en majorité dédiées à ces problématiques ou du moins capables de les aborder dans le contexte du bioélectromagnétisme avec expérience et compétence.
- Une douzaine d'autres équipes de physique ou de biologie ont été exposées à cette recherche à travers leur participation à des programmes nationaux ou européens (Comobio, Perform B, etc.).

Organismes concernés

- Ministères de la Recherche, de la Santé, de l'Environnement, de l'Industrie, du Travail, des Transports,
- Agences : AFSSE²¹, DGS, CSHPF,²²
- CNRS, Inserm, EPHE.²³

Perspectives scientifiques et priorités envisageables

La plupart des études qui restent à mener pour permettre l'évaluation du risque associé aux champs ELF et RF nécessitent une collaboration à l'échelle européenne. Des actions de co-ordination existent déjà mais des moyens de recherche nouveaux devraient être donnés dans le cadre du 7^e PCRD.

Perspectives de collaboration entre disciplines

Le Bioélectromagnétisme se situe clairement à l'interface Physique-Biologie. Il s'agit donc de repérer les possibilités de collaboration étroite dans un cadre régional ou national pour optimiser les ressources en personnel et moyens techniques. Les grands organismes et agences devraient disposer d'une base de données sur les équipes concernées.

Programmes de recherche envisageables

Une veille scientifique est indispensable en France ainsi que le maintien d'équipes compétentes en physique et biologie qui puissent réagir rapidement. De plus, il est souhaitable qu'un réseau soit créé entre ces équipes et celles qui abordent le thème de façon plus ponctuelle (voir réseau ci-dessous).

Modalités d'intervention adaptées

Appels à propositions

- En principe des appels à proposition vont venir de la fondation nouvelle "Radiofréquences et Santé" pour ce qui concerne les RF.
- Rien d'équivalent n'existe pour les ELF. Seules des ACI ou des initiatives de la DGS ou de l'AFSSE pourraient combler ce vide.

²¹ Agence Française de Sécurité Sanitaire Environnementale

²² Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France

²³ École Pratique des Hautes Études

Réseau d'équipes

Comme indiqué plus haut, un réseau devrait exister pour fédérer les efforts des équipes de physique, épidémiologie et biologie sur ce thème en couvrant si possible les deux gammes de fréquence. Ce réseau devrait inclure les scientifiques travaillant sur les applications médicales des champs électromagnétiques (IRM, hyperthermie, électro-chimiothérapie, etc.).

Équipement

Jusqu'à présent, des échanges de matériels ont certes eu lieu mais jamais un centre de ressource commun n'a été créé. Il serait pourtant envisageable de concevoir un laboratoire dans lequel des systèmes d'exposition et des moyens de tests biologiques seraient disponibles afin que des équipes non-spécialisées puissent venir y réaliser des expériences sur des protocoles originaux ou standardisés.

Concertation pour le montage de projets interdisciplinaires

l'AFSSE et le ministère de la Recherche possèdent des structures aptes à organiser des projets interdisciplinaires ; la nouvelle Fondation également pour les projets concernant les RF.

Réflexion méthodologique

La réflexion méthodologique sur les sujets à traiter, les moyens à mettre en œuvre et les collaborations doit être faite à l'échelle de l'Europe en tenant compte des besoins et des moyens français tout en suivant les recommandations de l'OMS.

Le contexte réglementaire doit également être pris en compte (élaboration des limites d'exposition, mise en œuvre, etc.) car le résultat des recherches contribuera à l'évaluation scientifique (CSHPF²⁴, AFSSE, ICNIRP²⁵, OMS) destinée à la validation ou la révision des limites d'exposition aux ELF et aux RF

²⁴ Conseil supérieur d'hygiène publique de France

²⁵ *International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection* (www.icnirp.de/)

les déterminants environnementaux : agents physiques

les rayonnements ionisants – le contexte réglementaire et son évolution

Anne Flüry-Herard (CEA/DSV)

le contexte

Dès la découverte de la radioactivité, ont été rapidement mis en exergue à la fois l'intérêt des rayonnements ionisants pour la santé (radiodiagnostic et radiothérapie, puis médecine nucléaire et traceurs en biologie) mais aussi leurs effets délétères (brûlures, anémie, cancers). Les premières mesures de protection (1904) visaient à réduire le risque de mort cellulaire. Il est apparu rapidement une relation entre niveau d'exposition et effet. En 1928, la commission internationale de radiologistes qui a précédé l'actuelle CIPR, a proposé les premières mesures de limite d'exposition pour éviter les effets des fortes doses (brûlures, radiodermes, anémie) et par là même limiter le risque d'effets stochastiques, risque héréditaire et risque cancérigène (représenté par les cancers osseux des travailleurs du radium ou les leucémies des personnels exposés aux rayons X). Les conséquences sur la santé des explosions atomiques d'Hiroshima et Nagasaki ont confirmé la radio-induction d'effets précoces liés directement à la mortalité cellulaire mais aussi l'augmentation de leucémies détectée dès la fin des années 40, puis de cancers dits solides, dont l'augmentation plus tardive n'a été confirmée qu'au cours des années 70s. Concernant les effets aléatoires ou stochastiques, les estimations de risque se sont focalisées jusqu'à présent sur le risque cancérigène, en l'absence d'excès d'effet héréditaire, même dans les groupes où un excès de cancers a été observé.

Des organismes et comités internationaux se sont mis en place après la seconde guerre mondiale pour évaluer les effets des rayonnements ionisants et proposer des mesures de protection. Depuis les années 1950s, les bases biologiques et l'organisation de la radioprotection sont discutées d'emblée au niveau international avec l'UNSCEAR (United Nations Scientific Committee on Effects of Atomic Radiations), la CIPR (Commission internationale de protection radiologique), l'AIEA (Agence Internationale de l'Energie Atomique) et le CRPPH (comité de radioprotection et santé publique) comité de l'AEN/OCDE (Agence de l'OCDE pour l'énergie nucléaire)¹.

Au niveau européen, une des missions établies au travers du traité Euratom est le soutien de recherches dans le domaine nucléaire civil (sûreté et radioprotection). Dans le cadre du traité Euratom, sont également préparées les directives européennes destinées à protéger travailleurs et populations des dangers des rayonnements ionisants (exemples récents de la directive 96/29 sur la protection des travailleurs et des populations ou de la directive 97/43 sur la protection des patients). Ces directives sont établies sur la base des recommandations de la CIPR.

¹ L'UNSCEAR, à partir de la synthèse des résultats scientifiques, propose des estimations de risque, mais ne fixe pas de limite de dose et n'instaure pas de dispositions en matière de radioprotection. Ces aspects sont du ressort des recommandations de la CIPR et de l'AIEA qui se charge de l'harmonisation et de la mise en œuvre de la radioprotection au niveau international. Depuis 1958 (recommandation n°1), la CIPR (Commission internationale de protection radiologique ou ICRP), organisation internationale non gouvernementale, élabore des recommandations visant à protéger les travailleurs exposés et les membres du public. Basée sur les principes de justification, optimisation et limitation des doses, les recommandations visent à éviter les effets des fortes doses (liés à la mort cellulaire) et limiter à un niveau « acceptable » les risques d'effets stochastiques, cancers et effets héréditaires.

les principales questions scientifiques ou objets de recherche dans le domaine

Les réglementations actuelles sont considérées comme conférant un bon niveau de radioprotection des travailleurs et membres du public. Il convient de noter que l'irradiation naturelle de même que l'exposition médicale sont exclues du champ des limites de dose.

L'estimation du risque de cancers radio-induits aux faibles doses, principal enjeu en radioprotection, reste encore aujourd'hui entièrement basée sur l'extrapolation des données épidémiologiques et expérimentales obtenues aux fortes doses (dénombrement des cas en excès dans des populations irradiées par rapport à des groupes témoins) en supposant que les mécanismes de la cancérogenèse ne diffèrent pas selon les doses, qu'il n'existe pas de seuil, ou encore que les individus présentent les mêmes facteurs de susceptibilité. Les interrogations sur les connaissances scientifiques ou le bien fondé des concepts en radioprotection concernent plusieurs aspects :

- **L'interprétation de la dose efficace.** La dose efficace, grandeur de radioprotection, a été définie essentiellement à partir de résultats expérimentaux et épidémiologiques d'irradiation externe (X ou gamma) délivrée à débits de dose élevée. Un facteur de réduction de 2 (le DDREF) a été intégré pour tenir de la diminution du risque aux faibles doses (moins de 100-200 mSv) ou faible débit de dose (quelques mGy/heure). Des facteurs de pondération sont également intégrés pour prendre en compte les différences d'efficacité biologique selon l'énergie et la nature des rayonnements (alpha, neutrons, protons,...) ainsi que la radiosensibilité des différents organes. L'hypothèse essentielle est la proportionnalité entre la dose efficace et le risque, se traduisant par une relation linéaire sans seuil (LNT : linear non-threshold relation-ship). Si cette définition de la dose efficace autorise le cumul d'expositions concernant des organes et des types d'irradiation différents, le niveau de risque ainsi défini peut être discutable. C'est en particulier le cas lors d'exposition interne à des radionucléides, surtout si leur répartition est hétérogène et le débit de dose faible ; un des exemples les plus illustratifs étant le risque de cancer osseux chez les peintres de cadrans lumineux (Radium 226 et 228) qui n'apparaît que pour des doses cumulées au squelette de plusieurs Sv (environ 10 Sv), apparaissant ainsi en contradiction avec la LNT . Plus généralement, le risque après irradiation chronique (externe ou interne) est considéré comme la somme des risques d'expositions aiguës, l'hypothèse cumulative conduisant à admettre que 1 μ Sv pendant 1000 jours confère le même risque qu'une exposition unique à 1 mSv (ou 1 Bq pendant 1000jours d'un radionucléide conférant le même risque qu'une exposition unique à 1000 Bq de ce radionucléide) . Cependant, le comportement biologique des radionucléides lors d' expositions internes chroniques est mal connu : jusqu'à présent, la répartition tissulaire est considérée comme identique que la contamination soit unique ou chronique, hypothèse qui pourrait être reconsidérée pour certains radionucléides et /ou certains organes.
- **Les effets du radon.** Le radon représente environ le tiers de l'irradiation naturelle en France avec des variations notables suivant les régions et l'habitat. A forte dose, c'est un cancérigène pulmonaire avéré. Les interrogations portent sur le niveau de risque pour les expositions résidentielles et sur le calcul des facteurs de conversion entre une concentration atmosphérique en Bq/m³ à une dose au poumon ou une dose efficace.

- l'évaluation de la relation dose-effet pour des **affections non cancéreuses** : jusqu'à présent, les effets tardifs non cancéreux (affections cardiovasculaires, pulmonaires, digestives, thyroïdiennes...) étaient considérés comme survenant uniquement après exposition à dose élevée (plusieurs Gy). Le suivi des survivants d'Hiroshima-Nagasaki indique, pour certaines affections cardiovasculaires, une relation dose-effet avec un excès de risque relatif du même ordre que celui observé pour le risque cancer (10% par Gy). Des résultats du même ordre sont évoqués chez les travailleurs de Mayak. Les résultats des études chez des patients, des travailleurs (radiologistes,..) ou des liquidateurs de Tchernobyl, sont plus contrastés. Si un effet de type stochastique était confirmé pour certaines affections non cancéreuses, ceci impliquerait de reconsidérer les niveaux de risque par unité de dose et de revoir à la lumière d'études épidémiologiques mais aussi de mécanismes biologiques l'ensemble des concepts de radioprotection
- **les mécanismes biologiques à l'origine du risque** : les effets stochastiques sont considérés comme la conséquence de mutations radio-induites dont la fréquence est directement proportionnelle à la dose reçue. Depuis plusieurs années, des résultats sont apparus sur les mécanismes dits épigénétiques, ou plus largement des **effets cellulaires et tissulaires non ciblés et différés des rayonnements** (par opposition aux mécanismes « directs » représentés par l'induction directe de mutation). Ces effets contribuent à certaines étapes des effets tardifs, notamment de la cancérogenèse radio-induite (instabilité génétique, effets de voisinage,...). Il semble également que certains de ces effets « non ciblés » ne suivent pas les mêmes formes de relation dose-effet que la mutagenèse. Ceci pourrait expliquer des différences de relation dose-effet entre effets biologiques précoces et effets cliniques tardifs. Etablir une synthèse des mécanismes biologiques en fonction de la nature des rayonnements, du débit de dose et de facteurs génétiques et épigénétiques est un des enjeux en radioprotection. En effet, le rôle de l'instabilité génomique radio-induite dans les effets cancérogènes des rayonnements ionisants, l'effet « bystander » montrant que les cellules non ciblées par les rayonnements ionisants peuvent être affectées par l'irradiation, les effets de facteurs clastogènes sécrétés par des lymphocytes irradiés, les effets abscopaux c'est-à-dire l'endommagement d'organes par l'irradiation non seulement dans le volume irradié mais également dans les zones non irradiées, les effets tardifs et distants de l'irradiation même dans les parties du corps non irradiées et la transmission d'une instabilité radio-induite d'une façon trans-générationnelle tendent à modifier les paradigmes considérés comme établis en radiobiologie. L'étude de la réaction adaptative² peut être rapprochée de l'ensemble de ces mécanismes génétiques et épigénétiques. Ces phénomènes 'non orthodoxes' interpellent les chercheurs et la communauté scientifique est fortement incitée à apporter de nouvelles preuves scientifiques permettant leur validation et l'estimation de leur impact pour l'évaluation des risques des radiations à court et long termes. Ceci est d'autant

² Conditions dans lesquelles une irradiation à faible dose diminue les effets d'une irradiation ultérieure à plus forte dose. Ce phénomène n'est pas observé dans tous les types cellulaires et les mécanismes biologiques sous-jacents sont encore peu explorés

plus important que, pour l'instant, le débat sur les conséquences de ces nouvelles données pour les normes de radioprotection est largement ouvert.

- La caractérisation et l'influence de la **radiosensibilité individuelle**, à la fois sur la susceptibilité génétiquement déterminée et sur l'influence de facteurs épigénétiques (âge, effets hormonaux, ...) . A l'échelle d'une population, hormis les rares pathologies conférant une très grande sensibilité vis à vis des rayonnements ionisants, les variations de radiosensibilité individuelle peuvent être considérées comme déjà incluses dans l'estimation de risque. Cependant, à l'échelle individuelle, la question reste posée, et est d'une acuité particulière dans le domaine médical, en particulier pour les actes radiologiques chez l'enfant ou les traitements chez l'enfant comme chez l'adulte. L'identification individuelle de facteurs de radiosensibilité est un axe de recherche prioritaire.
- La **protection de l'environnement** visant à identifier des cibles sensibles du biota non-humain et à caractériser les mécanismes de transfert et d'accumulation en fonction des sources de contamination et du type de biosphère.

Les réflexions au plan international

De nombreux comités et organismes internationaux s'attachent à évaluer très régulièrement l'état des connaissances vis à vis des questions posées en radioprotection. Des analyses sont en cours. Actuellement à l'UNSCEAR, la CIPR, le CRPPH de l'AEN/OCDE ainsi qu'au sein du Comité Consultatif Fission d'Euratom.

L'UNSCEAR

prépare pour 2006 ou 2007 des documents de synthèse scientifique à partir desquels seront confirmés ou modifiés la nature et le niveau des estimations de risque.

Certains documents, comme ceux relatifs aux **expositions (médicales, professionnelles, du public)**, à l'épidémiologie des cancers après irradiation, et au suivi post-Tchernobyl, constitueront l'actualisation de documents publiés en 2000. Dans les documents relatifs aux **sources d'irradiation**, l'UNSCEAR fait porter actuellement ses efforts sur la connaissance des doses reçues par les différentes catégories de population en terme de distribution statistique et non plus seulement en terme de doses moyennes, avec un intérêt plus particulier pour les populations les plus exposées. L'utilisation de la dose efficace pour les expositions médicales reste controversée (irradiations hétérogènes voire extrêmement localisées, patients non standards...). En dehors des comparaisons pour lesquelles la dose efficace présente un intérêt, il est préférable d'exprimer les expositions en terme de grandeurs spécifiques telles que la dose à l'entrée, la dose à l'organe, le produit dose – surface, ...

Le document sur l'**épidémiologie des cancers** est centré sur deux objectifs : l'étude quantitative globale des facteurs de risque dans une perspective de radioprotection, et l'étude analytique des cancers par organe dans une perspective de compréhension des facteurs de risque et de prévention. La première approche s'appuie essentiellement sur l'étude des survivants d'Hiroshima-Nagasaki et la seconde sur les études cliniques, professionnelles, dont les caractéristiques sont très variées, tant au

niveau des groupes exposés que des conditions d'exposition et des facteurs confondants. Plusieurs publications majeures sont attendues en 2004-2005 :

- L'analyse de la cohorte des survivants d'Hiroshima-Nagasaki, reprise avec la nouvelle référence dosimétrique (DS02)
- L'étude de l'influence du débit et du fractionnement devrait s'enrichir de publications sur la surveillance de travailleurs et de membres du public de sites de l'ex-URSS : Mayak, Techa River, Semi-Palatinsk,...
- L'étude internationale sur la mortalité par cancer chez les travailleurs du nucléaire

Le document sur **le radon** rassemble les données récentes, de l'inventaire des sources, et des méthodes dosimétriques jusqu'à la caractérisation des effets, chez les travailleurs (mineurs) ou le public (études résidentielles). Deux questions majeures pour la radioprotection sont abordées : la valeur du facteur de conversion (de l'activité volumique à la dose efficace) et la comparaison des niveaux de risque entre expositions professionnelle et résidentielle.

Cette synthèse se focalise sur les études épidémiologiques en apportant une attention particulière aux caractéristiques des expositions, à la dosimétrie et aux incertitudes. Un volet expérimental et moléculaire (indicateurs biologiques d'exposition, signatures moléculaires des cancers radon-induits, ...) devrait étayer l'estimation des risques cancérigènes liés au radon. La plupart des données publiées sur les mineurs d'uranium ont été prises en compte pour l'étude du risque en fonction de l'exposition cumulée. Le comité souhaite donner davantage d'importance aux enquêtes cas-témoins sur le radon « domestique ». Plusieurs études importantes sont aujourd'hui disponibles ou en voie de publication (en particulier l'étude française qui sera publiée en novembre 2004 et l'étude européenne, reprenant l'analyse de près de 10 000 cas de cancer du poumon et à laquelle participe l'IRSN).

L'exposition domestique au thoron suscite un regain d'intérêt. Les mesures de concentration de l'air sont à la fois plus difficiles à réaliser et à interpréter en terme d'évaluation de dose, compte tenu des gradients de concentration importants dans les pièces d'habitation (du fait de la courte période radioactive du thoron).

Pour le radon, l'UNSCEAR conserve la valeur de coefficient de dose adoptée dans ses précédents rapports, valeur différente de celle recommandée par la CIPR dans sa publication 65. Le comité considère qu'il n'y a pas d'élément nouveau pour en changer.

Parmi les autres thèmes abordés, il est doré et déjà possible de prévoir que certains apporteront des contributions importantes, voire essentielles pour la compréhension des effets des rayonnements et la caractérisation fine des facteurs de risque :

Il en est ainsi pour l'évaluation de la relation dose-effet pour des **affections non cancéreuses**. De nature stochastique ou déterministe, les effets tardifs non cancéreux suscitent de multiples interrogations, tant sur le plan des mécanismes biologiques que sur celui de l'ampleur du risque. Le document est focalisé sur la mortalité par effets cardiovasculaires survenant tardivement après irradiation et il est envisagé d'y inclure l'analyse des pathologies pulmonaires, digestives et thyroïdiennes. Il soulève des questions importantes sur la qualité des données pour des effets considérés jusqu'à présent comme déterministes, les incertitudes sur les doses délivrées aux tissus cibles, et la maîtrise des co-facteurs, notamment le tabagisme dans l'étude d'Hiroshima et Nagasaki.

Certaines études sur les cohortes professionnelles (techniciens de laboratoire) apportent des éléments complémentaires, mais la discussion de la relation dose-effet reste largement ouverte. La nécessité d'études supplémentaires dans ce domaine est évidente, aussi bien dans le domaine épidémiologique, notamment aux faibles doses, que dans le domaine des mécanismes possibles au niveau des tissus concernés. La compréhension des mécanismes biologiques sous-jacents ainsi que des données relatives à d'autres types d'affections, pulmonaires, digestives, thyroïdiennes... pourraient être intégrées dans de prochaines versions . L'interprétation des études sera un point important du travail du comité UNSCEAR, que ce soit sur le plan des mécanismes biologiques comme sur celui des biais méthodologiques et de la comparaison d'études épidémiologiques.

L'UNSCEAR a également entrepris la synthèse des données sur les mécanismes dits épigénétiques, ou plus largement des **effets cellulaires et tissulaires non ciblés et différés des rayonnements** . Parallèlement, le document sur les **modifications du système immunitaire après irradiation** devrait également contribuer à expliquer des différences de relation dose-effet entre effets biologiques précoces et effets cliniques tardifs et les relations entre mutagenèse, effets non directement mutagènes, réponse immunitaire et conséquences tissulaires. Il faut noter que le dernier document de synthèse sur les effets immunitaires radio-induits a été publié par l'UNSCEAR en 1972. C'est dire l'intérêt mais aussi la complexité d'actualiser un domaine dans lequel les connaissances biologiques ont considérablement évolué, rendant obsolètes certaines considérations du rapport de 1972.

Le document sur la **radioécologie** est centré sur les différents modèles qui permettent les calculs de dose et sur l'analyse des effets de la radioactivité sur le biota non humain. L'analyse prend en compte les sources d'exposition, les mécanismes de transfert et concentration, les indicateurs biologiques témoignant d'une exposition ou d'un effet. Un des objectifs est d'identifier et établir une synthèse des cibles biologiques radiosensibles du biota, en vue de proposer un cadre pour la radioprotection de l'environnement terrestre et aquatique.

La CIPR

Prépare de nouvelles recommandations qui devraient être adoptées au deuxième semestre 2006 et publiées en 2007. Les textes préparatoires sont diffusés sur le site internet de la CIPR. En dehors de propositions concernant la gestion de la protection vis à vis de sources , la CIPR a reconsidéré l'analyse de **l'extrapolation aux faibles doses du risque de cancer radio-induit** et les principales orientations sont les suivantes :

- la relation dose-effet peut être considérée comme linéaire et sans seuil pour les effets stochastiques (cancers et effets héréditaires) , même si, aux faibles doses , la relation est entachée d'incertitudes
- le niveau de certains facteurs de pondération liés aux rayonnements (protons, neutrons) est modifié ainsi que le niveau de certains facteurs de pondération tissulaire. Après analyse des effets précoces *in vitro* et tardifs *in vivo*, les facteurs de pondération des rayonnements alpha d'une part, X , gamma et bêta d'autre part sont conservés. Le facteur de réduction de 2 pour les faibles doses et faibles débits de dose (DDREF) est maintenu

- concernant la susceptibilité génétique aux cancers , en dehors de quelques pathologies rares pour lesquelles le risque est élevé, l'impact de susceptibilités génétiques « mineures » ne peut actuellement faire l'objet de recommandations spécifiques. On considère que le niveau de risque établi à partir des études épidémiologiques intègrent *de facto* ces facteurs de susceptibilité
- les connaissances sur les mécanismes biologiques non ciblés ou retardés (effet bystander, instabilité génomique, ..) se développent rapidement mais il est prématuré d'envisager leur impact sur les concepts de radioprotection
- en ce qui concernent les effets tardifs non-cancéreux, il y a de grandes incertitudes sur la relation en dessous de 1Sv ; on peut actuellement considérer que ces effets ne modifient pas le risque à faible dose
- le risque cancérogène après irradiation in utero est considéré comme étant du même ordre que celui consécutif à l'irradiation chez le jeune enfant
- la CIPR souligne également les domaines d'utilisation de la dose efficace, qui ne doit être utilisée que dans le cadre réglementaire. La dose efficace ne devrait pas être utilisée dans les études épidémiologiques, ni pour une analyse rétrospective d'évaluation de risque.
- Comme l'UNSCEAR, la CIPR souhaite le développement d'études épidémiologiques des expositions radiologiques pédiatriques, notamment chez le prématuré (le groupe de travail du CRPPH et le groupe de travail d'Euratom manifestent également ce même intérêt)

Une décision importante de la CIPR est la création à partir de 2005 d'un **comité spécifique sur les effets radio-induits et la protection de l'environnement** . Ce comité s'attachera à définir des espèces animales et végétales de référence en fonction du type de biosphère, à identifier les paramètres biologiques et dosimétriques définissant un effet radio-induit sur la biosphère, à développer et valider les modèles de transfert des radionucléides . Les centres d'intérêt sont très proches de ceux en cours d'analyse à l'UNSCEAR , visant à proposer une relation entre exposition, dose et effet pour des espèces non-humaines.

Le CRPPH (comité radioprotection et santé publique) de l'AEN/OCDE a mis en place en 2004 un groupe de travail (EGIS : Expert group on the implications of radiological protection science) pour analyser les enjeux des connaissances scientifiques nouvelles et leurs implications potentielles sur l'évolution de la radioprotection. Les conclusions de ce groupe de travail sont attendues pour mars 2006. Les domaines traités couvrent les domaines décrits précédemment avec l'analyse des mécanismes biologiques des effets non ciblés , de la radiosensibilité individuelle, des données épidémiologiques , des questions soulevées par l'évolution des pratiques médicales (radiologie, médecine nucléaire) , la prise en compte de la protection radiologique de l'environnement et un sujet spécifique concernant les effets sur la santé d'attentats terroristes. Le groupe de travail focalise également son analyse sur la pertinence du concept de dose efficace pour estimer les risques, soulignant les limites d'utilisation des facteurs de pondération lors d'exposition interne aux radionucléides, notamment lors d'expositions chroniques.

Le Comité Consultatif –Fission qui suit et oriente les programmes de recherches soutenus dans le Programme Cadre de Recherche et développement (**PCRD-Euratom**) a mis en place sur 2003-2004 des groupes de travail pour préparer les orientations du 7^e PCRD-Euratom, dont l'un d'entre-eux sur les domaines de recherche en radioprotection. L'objectif est un peu différent de celui des autres comités, dans la mesure où il s'agit d'identifier des thèmes de recherche à forte valeur ajoutée européenne. Les domaines couverts sont très similaires à ceux précédemment décrits : exposition médicale, radiobiologie, effets sur la santé des faibles doses, dosimétrie, radioécologie, prise en compte de situations d'urgence incluant les actes terroristes.

Dans le **domaine médical**, l'objectif est une meilleure connaissance des doses délivrées par de nouvelles techniques radiologiques mais aussi de maintenir au niveau européen une industrie compétitive et d'impliquer les experts européens dans l'évolution des règles de protection des patients.

En **radiobiologie, notamment concernant les faibles doses**, les préoccupations sont communes avec celles des autres comités avec des priorités de recherche sur :

- l'impact de la radiosensibilité individuelle sur les risques d'effets tardifs,
- la compréhension des effets non ciblés et leur interaction avec la mutagenèse pour expliquer l'apparition d'effets tardifs,
- sur la compréhension des mécanismes biologiques des expositions chroniques,
- sur la comparaison avec d'autres types d'exposition environnementale et la compréhension des effets d'expositions combinées.

Le groupe de travail recommande la mise en place d'études multidisciplinaires, incluant épidémiologie, génétique et radiobiologie, dosimétrie, radio-écologie ainsi que le développement ou le maintien d'installations spécifiques tant pour les études d'irradiation externe que de contaminations internes .

En **dosimétrie**, les thèmes considérés comme prioritaires concernent notamment la dosimétrie des applications thérapeutiques, certaines situations professionnelles ou environnementales, la dosimétrie lors de situations d'urgence et le développement de l'instrumentation.

En **radio-écologie**, indépendamment de l'amélioration des connaissances, les priorités concernent (1) la protection commune de l'homme et de l'environnement vis à vis de contaminations radioactives des écosystèmes, (2) l'estimation des conséquences à long terme de la contamination des écosystèmes par des radionucléides à vie longue.

Dans le **domaine des situations d'urgence, incluant les actes terroristes**, les priorités de recherche sont focalisées sur le tri et la prise en charge thérapeutique rapide des victimes, incluant la validation ou le développement de nouveaux traitements

Les domaines d'intérêt de ces différentes organisations, comités ou groupes de travail montrent une grande convergence sur l'intérêt :

- de recherches fondamentales sur les mécanismes biologiques précoces et tardifs au décours d'irradiation de nature et niveaux variés : faible/forte dose, faible/fort débit de dose, exposition aiguë/chronique, irradiation externe/interne,..
- de recherches sur l'impact de la radiosensibilité individuelle, liée à des facteurs génétiques ou épigénétiques (âge notamment)
- d'une analyse plus approfondie des conséquences d'expositions chroniques ; cette analyse concerne aussi bien les effets biologiques que les conséquences sur la santé ou sur l'environnement
- de développer des méthodes pour estimer les effets sur l'environnement . Les précédentes analyses (UNSCEAR 1996) se focalisaient sur les débits de dose (en Gy ou mGy /j) de différentes espèces de l'environnement. Cette analyse est à étendre aux effets tant chimiques que radiatifs de radionucléides (naturels ou anthropogéniques) de l'environnement .
- d'une analyse critique des grandeurs et unités utilisées en radiobiologie et en radioprotection, avec comme objectif de repreciser les domaines d'utilisation de chaque grandeur, notamment pour celles résultant d'un calcul après intégration de facteurs de pondération comme la dose efficace (« dose » à l'organisme) et la dose équivalente (« dose » à l'organe)

Deux points sont à souligner.

- Les effets héréditaires ne sont pas abordés directement : l'étude des mécanismes biologiques sous-jacents fait partie intégrante des recherches sur les facteurs de radiosensibilité, sur les relations mort cellulaire/mutagenèse et sur les relations entre mutagenèse et mécanismes non directement mutagènes. Cependant, les cellules germinales, au cours du développement et chez l'adulte, ont des caractéristiques spécifiques et une réponse aux rayonnements ionisants qui ne peuvent être complètement appréhendés par l'étude de cellules somatiques . C'est un des domaines à développer, tant pour estimer les effets d'une irradiation chronique sur plusieurs générations que pour aborder les réponses d'espèces de l'environnement.
- Ces différentes analyses sont focalisées sur les effets de la radioactivité. En effet, les missions des différents organismes et comités sont centrées sur les expositions, doses et effets des rayonnements ionisants. Même si chacun d'eux souligne l'importance de la comparaison des effets biologiques et risques avec ceux d'autres agents de l'environnement, le soutien de ce type d'analyse ne fait pas partie intégrante de leur champ d'action

On peut également souligner que l'analyse scientifique, notamment en épidémiologie, nécessite une approche conjointe médicale, biologique et statistique. Un des éléments clefs de l'analyse est la discussion sur le rôle d'autres facteurs (individuel, environnement domestique ou professionnel) concourant au risque d'effets tardifs, cancerogènes ou non.

le potentiel de recherche en France et les manques (disciplines, laboratoires, organismes concernés...),

La radiobiologie, incluant tous les aspects depuis les études fondamentales jusqu'à la recherche clinique et l'épidémiologie, des mécanismes d'interaction physique jusqu'aux applications en dosimétrie, est un pôle de recherche actif en France, comme en témoignent la participation et /ou la coordination de contrats européens du 5^e et 6^e PCRD-Euratom. Les perspectives d'évolution en radioprotection passent par une recherche fondamentale et clinique, développée en France au sein des organismes publics de recherche (par ordre alphabétique) : CEA, CNRS, CRSSA, INRA, Inserm, IRSN, Universités auxquels sont associés sur des thèmes plus spécifiques l'INERIS ou l'INRS. Au sein de ces organismes, des projets sont développés sur des aspects fondamentaux, cliniques, dosimétriques ou épidémiologiques des effets des rayonnements ionisants ou de ceux d'autres toxiques .

Plus récemment, le programme inter-organismes de Toxicologie Nucléaire Environnementale fédère des laboratoires français sur la compréhension des mécanismes de transport/transfert de certains toxiques chimiques et radiologiques dans l'environnement et sur la compréhension de leurs conséquences biologiques dans les organismes végétaux et animaux. Le programme Envirhom de l'IRSN développe dans le domaine des effets des radionucléides, l'étude des effets d'exposition chronique.

La contrainte essentielle rencontrée par les laboratoires de recherche en radiobiologie ou toxicologie nucléaire est la difficulté d'accès à des installations adaptées. L'analyse des effets biologiques des faibles doses et des effets non directement mutagènes impliquent l'utilisation d'installations d'irradiation spécifiques peu répandues (très faible débit de dose, micro-faisceau, ...). L'études des effets de radionucléides impliquent l'accès à des laboratoires possédant une zone surveillée ou contrôlée pouvant accueillir du matériel biologique et ayant les autorisations de manipulations des radionucléides d'intérêt.

En regard des évolutions de la radioprotection, une attention particulière est à porter sur la maintien et le développement de compétences scientifiques et techniques en dosimétrie tant externe qu'interne. Comme dans la plupart des autres pays (Europe, USA, Japon), cette communauté scientifique oeuvrant sur des domaines très spécifiques, est très sensible aux fluctuations d'effectifs. L'intérêt croissant pour la dosimétrie en milieu médical est certainement un soutien au développement de ces compétences.

Perspectives de collaboration entre disciplines, voir les programmes de recherche envisageables, les modalités d'intervention adaptées (appels à propositions, réseau d'équipes, équipement, concertation pour le montage de projets interdisciplinaires, réflexion méthodologique....

Les perspectives scientifiques et les priorités sont exprimées de manière similaire par tous les comités et organismes internationaux ou nationaux . Ceux-ci soulignent que les perspectives et l'évolution de la radioprotection sont étroitement liées aux recherches développées dans des domaines plus fondamentaux comme la radiobiologie et la toxicologie nucléaire (cf les présentations de S.Chevillard et J-J Leguay). Les organismes internationaux ou européens concernés, ne peuvent parfois soutenir des recherches que dans le domaine des effets des rayonnements ionisants, avec souvent une segmentation par domaine peu propice à des projets transversaux. C'est ainsi par exemple que dans le 6° PCRD Euratom , une approche globale des mécanismes biologiques de transfert et d'effets de radionucléides n'a pu être envisagée conjointement en radio-écologie et en radiobiologie. Il en est de même pour la comparaison de toxicité chimique et radiologique .

Dans un tout autre domaine, l'épidémiologie, les perspectives d'études d'épidémiologie moléculaire sont envisagées depuis plusieurs années, tant dans le domaine de gènes de prédisposition que dans celui de la recherche de « signatures » de cancers radio-induit. Cependant, ce type d'études est encore peu développé.

Dans tous ces domaines, le soutien d'études pluridisciplinaires peut être une source directe de résultats dans la perspective de l'évolution de la radioprotection et de la mise en perspective des niveaux de risque en radioprotection par rapport à ceux d'autres toxiques ou agents de l'environnement. Depuis quelques années, au niveau européen, se manifeste un souhait d'harmonisation des règles de protection vis à vis de différents agents de l'environnement . La directive CE 98/83 sur la potabilité de l'eau de boisson en est un exemple. Jusqu'à présent, les limites de concentrations vis à vis d'agents biologiques, chimiques ou radiologiques sont définies sur la base des règles développées dans chacune de ces catégories. Il s'agit donc plus d'une juxtaposition de différentes règles dans un même texte que d'une harmonisation. La comparaison de niveaux de risque d'effets biologiques, d'effets sur la santé ou sur l'environnement, préalable à toute harmonisation, passe par l'étude et l'analyse conjointe de résultats expérimentaux, notamment dans le domaine des expositions à faibles concentrations et des expositions chroniques . C'est un domaine dans lequel des actions incitatives seraient à même de créer des réseaux de laboratoires et de positionner les laboratoires de recherche français au plan européen et international.

Les agents physiques ionisants

Approches en radiobiologie

Sylvie Chevillard, Radiobiologiste
Chef de Service Adjoint et Chef de Laboratoire, CEA
Pablo Radicella, Radiobiologiste
Chef de Laboratoire, CEA
Rémy Maximilien, Toxicologue
Adjoint au Chef de Département et de Chef de Service, CEA

De très nombreux travaux, aussi bien en recherche fondamentale qu'en recherche appliquée, ont été consacrés à l'étude des rayonnements ionisants dans le domaine des fortes doses. A ce jour, les effets des faibles doses sont essentiellement dérivés 1) d'enquêtes épidémiologiques avec leurs limites méthodologiques et 2) de l'extrapolation des données acquises aux fortes doses au moyen de différents modèles mathématiques qui font l'objet de nombreuses controverses car conduisant à des estimations différentes voire opposées. Il était jusqu'à présent très difficile de mener des expérimentations rigoureuses dans le domaine des faibles doses, qui doit être privilégié dans le contexte actuel des enjeux sanitaires actuels aux plans national et européen (renouvellement du parc nucléaire avec la mise en place de nouveaux réacteurs et le démantèlement des installations existantes, définition d'une stratégie de gestion des déchets nucléaires, risque terroriste, préoccupation du public sur les retombées de l'accident de Tchernobyl et les rejets des installations nucléaires...).

Les progrès considérables de l'imagerie cellulaire et moléculaire et les nouvelles méthodes d'analyse globale, qui donnent une image de la cellule à un instant donné, en particulier le transcriptome qui permet l'analyse simultanée de l'activité de centaines ou de milliers de gènes dans une cellule et le protéome qui donne une image des protéines sous leurs différentes formes actives, inactives, phosphorylées..., ouvrent de nouvelles perspectives et de nouveaux espoirs pour mieux comprendre les réponses et les risques aux faibles doses d'irradiation qui sont, nous le savons, des réponses multifactorielles complexes.

Les domaines à explorer couvrent un large spectre de phénomènes depuis l'étude des réponses cellulaires précoces, des lésions de l'ADN induites et de leurs réparation, de la persistance de ces effets jusqu'aux conséquences tardives comme la cancérogenèse et les effets héréditaires.

Thèmes apparaissant prioritaires dans les domaines concernés

Pour comprendre les effets des radiations sur le vivant, notamment aux faibles doses, il est essentiel d'étudier les mécanismes biologiques mis en place en réponse à ce stress, car eux seuls permettront de définir rigoureusement leurs conséquences biologiques. De plus, l'homme dans son environnement est simultanément exposé de multiples stress, endogènes ou exogènes, et il est donc indispensable de travailler sur les interactions du stress radiatif avec d'autres polluants environnementaux en tenant compte de l'âge des individus, du statut hormonal, du sexe.... Une meilleure compréhension de ces interactions et de leurs conséquences biologiques permettront de développer des moyens de surveillance spécifiques et de mieux cibler les populations à risque.

Toutes ces questions devront être posées en fonction du type d'irradiation (alpha, beta, gamma, UV, laser), du type d'exposition (aigue, chronique) et de la voie d'exposition/contamination (interne : respiratoire/digestive, cutanée, externe). De plus, la diversité des réponses et leurs spécificités ne pourront être appréhendées qu'au travers modèles biologiques multiples et variés, allant des microorganismes aux mammifères, déficients ou non pour certaines fonctions cellulaires et sur des cellules humaines prélevées chez des individus sains, atteints d'une pathologie, ou exposés chroniquement à de faibles niveaux d'irradiation d'origine naturelle (population indienne vivant au Kerala par exemple). Les principaux points à développer sont les suivants :

- Caractérisation des mécanismes de réponse précoce aux rayonnements ionisants, aux fortes et faibles doses d'exposition (analyse des effets directs, à distance de type « bystander » et adaptatifs

(hormesis): identification des gènes et fonctions cellulaires impliqués afin de (1) caractériser les relations entre les réponses cellulaires précoces, le plus souvent réversibles et les événements favorisant le développement de pathologies tardives, (2) identifier les voies de réponse commune aux divers stress radiatifs et environnementaux, (3) identifier l'existence ou non de réponse spécifique (signature) permettant d'identifier des indicateurs d'exposition ou des indicateurs d'effet, (4) identifier les facteurs de susceptibilité individuelle, qu'ils soient ou non génétiquement déterminés...

- Mécanismes de transport des radioéléments susceptibles d'être présents en quantité pondérale ou à l'état de « trace » dans l'environnement.

- Etude des effets héréditaires : dans ce cas, l'irradiation aura induit des mutations dans les cellules germinales et les conséquences de ces mutations ne seront détectables que dans les descendants, sans doute plusieurs générations après l'exposition. Ce thème nécessite d'étudier la sensibilité des cellules germinales par toutes les approches méthodologiques précédemment citées mais surtout de détecter les cellules mutantes ce qui actuellement est au point lorsqu'il s'agit de mutations dominantes mais qui pose encore de gros problèmes techniques dans le cas des mutations récessives.

L'apport de la recherche aux questions de santé publique

- Le radon et ses descendants : d'un point de vue opérationnel, la question posée est de savoir à partir de quelle concentration en radon domestique, il est utile de proposer des solutions de remédiation. L'évaluation du risque est un sujet largement débattu et les études épidémiologiques contradictoires sont à compléter par des études sur les mécanismes biologiques après exposition et la recherche d'indicateurs spécifiques témoignant du niveau d'exposition, de l'effet, ainsi que de la présence de facteurs associés (en particulier tabac, amis aussi d'autres sources de pollution domestique).

- La comparaison des effets biologiques et sanitaires de différents stress environnementaux et l'analyse des effets combinés dans le cas d'incidents entraînant une rupture du confinement de déchets nucléaires (actinides, produits de fission et leurs descendants en combinaison avec des éléments stables tels que les métaux lourds).

- La contamination par les radionucléides et plus particulièrement les transuraniens issus du retraitement des combustibles nucléaires ou du démantèlement des installations nucléaires. Cette question est d'intérêt pour les travailleurs du nucléaire mais également pour les populations dans le cas de la problématique du stockage des déchets nucléaires sur le très long terme.

- Le domaine du terrorisme (dissémination de sources radioactives dans l'environnement).

Globalement, tous ces points permettront de préciser s'il existe un seuil de dose en dessous duquel le risque pour la santé humaine est « inexistant » ou négligeable, en se basant non plus sur des considérations socioéconomiques mais sur un argumentaire scientifique rigoureux.

Moyens nécessaires

- Coordination d'un ensemble de moyens d'irradiation (accélérateurs de particules, grand accélérateur d'ions lourds, microfaisceaux...) avec un accès pour les biologistes.

- Installations d'irradiation dotées d'équipements adéquats (culture cellulaire, biologie moléculaire, expérimentation animale, évacuation des déchets...) pour les biologistes.

- Transversalité des compétences: biologistes (de toutes les disciplines), physiciens et chimistes doivent impérativement travailler conjointement.

- Constitution de réseaux impliquant des laboratoires de recherche et des hôpitaux pour répertorier et constituer des banques de cellules, tissus et tumeurs...

- Moyens pour communiquer les résultats et informer le public

Potentiel de recherche en France

L'essentiel des compétences en radiobiologie se trouve concentré dans les milieux hospitaliers par exemple en médecine nucléaire et en radiothérapie (APHP, centres anticancéreux...). A l'exception

du CEA, il n'existe pas de structures coordonnées s'intéressant aux effets faibles doses, le Centre de Recherche du Service de Santé des Armées et l'Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire se préoccupant principalement des fortes doses. Par contre, il existe dans les universités et les organismes de recherche comme INSERM et le CNRS, de multiples compétences complémentaires mobilisables en coordination avec le CEA pour répondre aux spécificités des problématiques françaises et européennes et la recherche en radiobiologie compétitive au plan international.

Grands programmes internationaux

- 5^e PCRD : actions de partenariat dans les programmes
 - Genrad : recherche de signature moléculaire pour les cancers induits par le radon
 - Genrad T : caractérisation génétique et moléculaire des cancers de la thyroïde radio-induits
 - Telorad (terminé) : rôle des séquences télomériques dans la transmission des remaniements chromosomiques radioinduits
 - Telosens (commencé en 2003) : maintenance des séquences télomériques dans la radiosensibilité individuelle
 - Radinstable : caractérisation de l'instabilité génomique dans la descendance des cellules irradiées
 - Succgeneinradcar : recherche des nouveaux gènes impliqués dans la susceptibilité aux cancers radioinduits
 - Non- dsb- lesions : réparation de l'ADN et dommages oxydatifs dans les cellules eucaryotes

- 6^e PCDR :
 - Coordination de la recherche européenne en radiobiologie (RiscRad : 29 instituts, 11 Etats partenaires) : étude des dommages de l'ADN, de l'instabilité génomique, des cancers radioinduits et des risques aux faibles doses
 - Partenariats :
 - Comrec (en cours d'évaluation): réparation des cassures double chaîne – étude comparative dans différents systèmes (bactéries, levures, plantes, mammifères) – relations avec les pathologies
 - GenInteg mécanismes de recombinaison ciblés et non ciblés dans différents systèmes (bactéries, levures, plantes, mammifères)

- *Department of Energy* (DOE, USA) : Risque pour la santé des faibles doses d'irradiation
 - Compréhension des réponses biologiques aux faibles doses d'irradiation et du stress oxydant
 - Recherche d'un seuil aux faibles doses
 - Etude des facteurs génétiques qui modulent la radiosensibilité individuelle aux faibles doses d'irradiation

- *National Institute of Radiation* (NIRS, Japan) Faibles doses
 - Etude des effets biologiques des neutrons
 - Evaluation du risque cancérogène
 - Evaluation des risques héréditaires aux faibles doses