

EN COLLABORATION AVEC :

Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa)
Bureau de recherche géologique et minière (BRGM),
Ecole nationale de la santé publique (ENSP),
Institut national de l'environnement industriel et des risques (Ineris),
Institut national de recherche et de sécurité (INRS),
Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (IRSN).

**ESTIMATION DE L'IMPACT SANITAIRE
D'UNE POLLUTION ENVIRONNEMENTALE
ET
EVALUATION QUANTITATIVE DES RISQUES SANITAIRES**

Rapport provisoire

Septembre 2005

Ce document est une version provisoire proposée pour commentaires à l'ensemble des lecteurs.

L'adresse courriel pour déposer vos commentaires est :

impact-sanitaire@invs.sante.fr ou impact-sanitaire@afsset.fr

A la suite de ce processus de révision publique, le groupe de travail qui a rédigé ce document étudiera tous les commentaires qui auront été envoyés pour rédiger la version définitive du document.

COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

- l'Institut de veille sanitaire (InVS)
représenté par Frédéric Dor, Côme Daniau et Pascal Empereur-Bissonnet ;
- l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement (Afsse)
représentée par Denis Zmirou, Nathalie Bonvallot, Cédric Duboudin et Sabrina Pontet ;
- l'Ecole nationale de santé publique (ENSP)
représentée par Denis Bard, Philippe Glorennec et Michèle Legeas ;
- l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa)
représentée par Jean-Luc Volatier et Marie Cornu ;
- l'Institut national de l'environnement et des risques industriels (Ineris)
représenté par Annick Pichard, André Cicolella et Michel Nominé ;
- l'Institut national de la radioprotection et de la sûreté nucléaire (IRSN)
représenté par Dominique Laurier et Olivier Catelinois ;
- l'Institut national des risques et de la sécurité (INRS)
représenté par Jean-Marie Mur ;
- le Bureau de recherches géologiques et minières (BRGM)
représenté par Dominique Guyonnet ;
- l'Institut national de recherche sur les transports et leur sécurité (INRETS)
représenté par Martine Hours.

* * *

La coordination scientifique a été assurée par Frédéric Dor et Denis Zmirou.

Les coordinateurs scientifiques remercient :

- **Sabrina Pontet** pour sa participation à la coordination rédactionnelle du document
- **l'ensemble des membres du groupe de travail** pour leur implication dans un projet novateur, leur disponibilité, leur rigueur scientifique et leur relecture attentive tout au long de la rédaction du document.

* * *

Le document sera cité sous la référence :

InVS/Afsse. Estimation de l'impact sanitaire d'une pollution environnementale et évaluation quantitative des risques sanitaires. Ed. InVS/Afsse 2005 ; 157p.

Sommaire

Composition du groupe de travail	3
Glossaire.....	7
Liste des abréviations.....	11
Contexte du travail.....	13

1ère partie

Questions - réponses pour appréhender la quantification de l'impact sanitaire.....	18
1. Qu'est-ce qu'un impact sanitaire ?	19
2. Comment estimer l'excès de risque individuel ?	25
3. Quelles sont les hypothèses fortes liées à cette estimation d'ERI ?	29
4. Comment passer de l'excès de risque individuel à l'impact sanitaire ?	31
5. Comment exprime-t-on les résultats d'un calcul d'impact sanitaire ?	33
6. Comment prendre en compte les défauts de connaissances rencontrés aux différentes étapes du calcul de l'impact sanitaire ?	34
7. Quelle est la signification du résultat d'un calcul d'impact sanitaire ?	37
8. Quelle est l'utilité d'une estimation d'un impact sanitaire ? Quelles en sont les indications ?	38
Principales conclusions et recommandations.....	41
1. Conclusions	42
2. Recommandations	44

2ème partie

Approfondissements des fondements scientifiques du calcul de l'impact sanitaire	47
I. EVALUATION QUANTITATIVE DES RISQUES SANITAIRES (EQRS) ET INDICATEURS DU RISQUE.....	49
1. Structure de la démarche d'EQRS.....	49
2. Indicateurs de risque.....	51
3. Principales incertitudes en EQRS.....	53
4. Pratiques proposées dans quelques pays	55
4.1. Au niveau international	55
4.2. Au niveau national.....	57
II. UTILITE, PERTINENCE, ET INDICATIONS D'UN CALCUL D'IMPACT EN POPULATION	59
1. Utilité.....	59

2.	<i>Pertinence</i>	59
3.	<i>Indications d'un calcul d'impact</i>	61
3.1.	Pour examiner la nécessité d'une action de prévention	61
3.2.	Pour sensibiliser à l'importance d'un problème	63
3.3.	Pour définir une stratégie d'action	63
3.4.	Pour examiner la pertinence d'une surveillance, d'un dépistage, d'une prise en charge médicale	65
3.5.	Pour documenter la pertinence, et éventuellement le dimensionnement, d'une étude épidémiologique	66
3.6.	Pour répondre à la demande sociale si elle est exprimée en termes d'impact.....	66
3.7.	Pour exprimer le résultat sous « une forme permettant le contradictoire »	67
III.	RELATION DOSE-REPONSE	68
1.	<i>Postulat d'une relation dose-réponse dans le domaine non observé</i>	68
2.	<i>Éléments concernant l'étape d'identification des dangers et des VTR</i>	69
2.1.	Processus de construction d'une VTR.....	69
2.2.	Bilan	78
IV.	VALIDITE SCIENTIFIQUE DE L'ESTIMATION D'UN NOMBRE DE CAS.....	80
1.	<i>Validité mathématique</i>	80
1.1.	Equation mathématique	80
1.2.	Détermination de la taille « n » de la population concernée	83
1.3.	Détermination de « D _{vie} », la dose d'exposition vie-entière des populations	85
1.4.	ERU et sensibilité chez l'homme	89
1.5.	Conséquences sur le calcul de l'ERI et de l'impact sanitaire	90
1.6.	Cas du calcul d'un impact cumulé.....	92
2.	<i>Expression de la variabilité et des défauts de connaissances scientifiques</i>	92
2.1.	Approche sans imprécision.....	93
2.2.	Approche avec prise en compte des défauts de connaissance sur la valeur des paramètres	100
2.3.	Calcul d'intervalle	106
2.4.	Analyse de sensibilité	107
3.	<i>Signification et interprétation du résultat</i>	Erreur ! Signet non défini.
1.1.	Signification du calcul d'un excès de cas	109
1.2.	Interprétation de l'excès de cas calculé	110
1.3.	Conclusion.....	111
	Bibliographie	112
	Liste des Annexes	118
	Annexe 1	119
	Annexe 2	120
	Annexe 3	146
	Annexe 4	156

GLOSSAIRE

Analogie : Raisonnement par lequel on considère que des facteurs de risque différents (divers types de rayonnements, de dioxines, de fibres d'amiante...) ont la même action, ou que différents types d'effets (tumeurs malignes et bénignes, tumeurs et marqueurs...) répondent de la même façon à une exposition. Considérer que les effets mis en évidence pour une voie d'exposition se retrouveraient pour une autre voie (par exemple voie orale et inhalation) est ici classé parmi les analogies.

Benchmark dose : Borne inférieure de l'intervalle de confiance (à 95 %) de la dose qui provoque une réponse spécifiée (généralement une augmentation de 1 ; 5 ou 10 % de l'incidence de l'effet considéré).

Cancérogène : Propriété d'un agent dangereux pour la santé (ou d'un mélange d'agents dangereux) qui exprime la capacité à favoriser ou à provoquer le développement d'un cancer ou d'une lésion pouvant constituer le point de départ d'un cancer.

Concentration d'exposition : Concentration d'un agent chimique dans le milieu au point de contact avec une personne.

Dose journalière ingérée ou cutanée (DJI ou DJC) : Quantité d'agent dangereux qui expose quotidiennement un organisme vivant par voie orale ou cutanée. Pour les agents chimiques, la dose journalière est souvent exprimée en masse de substance par unité de masse corporelle (mg/kg/j). Sans plus de précision, on considère que cette dose est externe (en anglais : *intake*).

Dose externe : Quantité de substance mise en contact avec un organisme vivant au niveau par exemple de sa muqueuse digestive, son épithélium respiratoire, son derme, sans l'avoir traversé.

Dose interne : Quantité de substance qui a été absorbée, c'est-à-dire qui a traversé une barrière biologique telle que la muqueuse digestive, l'épithélium respiratoire ou le derme (en anglais *uptake*).

Dose journalière ingérée ou cutanée vie entière (DJI_{VE} ou DJC_{VE}) : Quantité d'agent dangereux reçue pendant une durée X par un organisme vivant par voie orale ou cutanée, rapportée à la durée de la vie entière de l'organisme vivant.

Concentration dans l'air inhalé vie entière (CAI_{VE}) : Quantité d'agent dangereux rapporté à une unité de volume reçue pendant une durée X par un organisme vivant par voie respiratoire, rapportée à la durée de la vie entière de l'organisme vivant.

Effet à seuil (de dose) : Effet nocif pour la santé (ou danger) qui ne se manifeste qu'au delà d'une certaine dose ou concentration d'exposition.

Effet sans seuil (de dose) : Effet nocif pour la santé (ou danger) qui se manifeste quelle que soit la dose ou concentration d'exposition si elle est non nulle.

Effet déterministe : Qualifie les effets toxiques dont la gravité augmente avec la dose.

Effet stochastique ou probabiliste : Qualifie un effet toxique dont la fréquence, mais non la gravité, augmente avec la dose.

Epigénétique : Caractérise un processus dans lequel la modification du patrimoine génétique d'une cellule peut être causée par des assemblages et recombinaisons d'éléments intracellulaires ou de membranes sans atteinte directe du matériel génétique.

Excès de risque individuel (ERI) : Probabilité supplémentaire, par rapport à un sujet non exposé, qu'un individu développe au cours de sa vie entière l'effet associé à une exposition à un agent dangereux.

Excès de risque unitaire (ERU) : Probabilité supplémentaire, par rapport à un sujet non exposé, qu'un individu développe un effet associé à une exposition pendant sa vie entière à une unité de dose (ou de concentration) d'un agent dangereux. L'ERU s'exprime en (masse de polluant/kg/j)⁻¹ pour la voie orale ou cutanée et en (masse de polluant/m³)⁻¹ pour la voie respiratoire.

Exposition : Contact entre un agent chimique, physique ou biologique et un organisme vivant.

Extrapolation : Calcul des valeurs d'une variable selon une fonction définie dans une plage située en dehors de la série observée. On extrapole ainsi des fortes doses vers les faibles doses, des fortes concentrations vers les faibles concentrations, des forts débits de dose vers les faibles débits de dose, des faibles durées de suivi vers les longues durées de suivi. L'extrapolation porte sur les paramètres qui décrivent la relation ajustée sur les données de base.

Génotoxique : Propriété d'un agent dangereux pour la santé qui exprime la capacité d'altérer de manière directe le matériel génétique. Parmi les effets génotoxiques, on distingue des effets aneugènes, clastogènes et mutagènes.

Aneugène : se dit d'un agent qui provoque des anomalies dans le nombre de chromosomes (aneuploïdie).

Clastogène : se dit d'un agent qui provoque des cassures de chromosomes.

Mutagène : se dit d'un agent qui provoque des mutations au niveau du matériel génétique (mutation chromosomique, mutation génique).

Intervalle de confiance : Intervalle construit autour de la valeur d'un paramètre estimée à partir d'observations sur un échantillon et ayant une certaine probabilité de contenir la valeur réelle de la caractéristique étudiée pour la population.

Modèle déterministe : Modèle mathématique dans lequel le système est entièrement défini par les conditions initiales choisies, c'est-à-dire par les valeurs des paramètres et des variables d'entrée. Il n'y a aucune fluctuation aléatoire interne.

Modèle stochastique : Modèle mathématique qui prend en considération le caractère aléatoire d'un ou plusieurs de ces paramètres internes. Les prédictions de ce modèle ne sont différentes d'une simulation à une autre même si les variables sont identiques.

Quotient (ratio) de danger (QD) : Rapport entre l'estimation d'une exposition sur un période de temps spécifiée (exprimée par une dose journalière ou une concentration dans l'air) et la VTR (voir ce terme) de l'agent dangereux pour la voie et la durée d'exposition correspondantes. Le QD (sans unité) n'est pas une probabilité et concerne uniquement les effets à seuil.

Relation dose-effet : Relation spécifique d'une voie entre des niveaux d'exposition à un agent dangereux (exprimée par une dose ou une concentration dans l'air) et la survenue d'effets observés qui peuvent varier en nature et en gravité. La relation dose-effet fournit donc la nature ou la gravité d'un effet toxique en fonction de l'exposition.

Relation dose-réponse : Relation spécifique d'une voie entre des niveaux d'exposition à un agent dangereux (exprimée par une dose ou une concentration dans l'air) et l'incidence observée (« réponse ») d'un effet donné. La relation dose-réponse exprime donc la fréquence de survenue d'un effet en fonction de l'exposition. Les VTR sont établies à partir de relations dose-réponse établies chez l'homme ou à défaut chez l'animal.

Risque absolu (RA) : Indicateur statistique utilisé en épidémiologie et mesurant le risque, c'est à dire la fréquence de la maladie considérée ou de décès dans un groupe d'individus. Il est exprimé classiquement comme un taux pour 100 000 individus. L'excès de risque absolu est calculé par la différence du risque chez les individus exposés (T_{exp}) au facteur d'exposition étudié avec le risque chez des individus « non exposés » (T_0).

Risque attribuable (RA) : Mesure de l'impact sur la santé publique de situations environnementales, de pratiques collectives et/ou de comportements individuels. Il dépend du risque relatif associé à l'exposition et de la fréquence de cette exposition au sein de la population considérée. Il représente aussi le bénéfice attendu si l'on peut supprimer l'exposition dans la population.

Risque relatif (RR) : Indicateur statistique utilisé en épidémiologie et mesurant la relation entre une exposition (à un facteur de risque, par exemple la pollution atmosphérique) et l'apparition d'une maladie ou autre problème de santé. Il est calculé par le rapport du risque (c'est-à-dire du taux de la maladie - ou de décès) chez les individus exposés (T_{exp}) au facteur d'exposition étudié au taux de la maladie (ou de décès) chez des individus « non (ou peu) exposés » (T_0) : $RR = T_{exp} / T_0$. Autrement dit, il s'agit du risque chez les exposés, rapporté au risque chez les non-exposés, sur une période de temps donnée. Par exemple, dire que les fumeurs ont 18 fois plus de « chances » d'avoir un cancer du poumon que les non fumeurs au cours de leur vie est équivalent à dire que le risque relatif est de 18. L'excès de risque relatif est calculé par $(T_{exp} - T_0) / T_0$ et correspond au $RR - 1$.

Transposition : Opération qui consiste à tenir pour valides, pour une population, des relations ajustées sur d'autres. Elle se pratique quand on applique à la population générale française des coefficients de risque déduits d'études sur les habitants de Londres soumis à la pollution des années 1950, sur les travailleurs exposés à l'amiante, sur les mineurs exposés au radon... ou, bien sûr, quand on utilise des résultats d'expérimentations animales.

Valeur toxicologique de référence (VTR) : Appellation générique regroupant les valeurs permettant d'établir une relation entre une dose et un effet (effet à seuil de dose) ou une dose et une probabilité de survenue d'un effet (effet sans seuil de dose). Les VTR sont spécifiques d'un effet (généralement l'effet critique), d'une durée d'exposition (aiguë, subchronique ou chronique) et d'une voie d'exposition (orale ou respiratoire).

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : Acide désoxyribonucléique

Afssa : Agence de sécurité sanitaire des aliments

Afsse : Agence de sécurité sanitaire environnementale

ATSDR : Agency for Toxic Substances and Disease Registry (Etats-Unis)

ASTEE : Association scientifique et technique pour l'eau et l'environnement

BMD : BenchMark Dose

BRGM : Bureau des recherches géologiques et minières

DGS : Direction générale de la santé

DJA : Dose journalière admissible

Drass : Direction régionale des affaires sanitaires et sociales

ENSP : Ecole nationale de la santé publique

ERI : Excès de risque individuel

ERU : Excès de risque unitaire

EQRS : Evaluation quantitative des risques sanitaires

GT : Groupe de travail

HIA : Health Impact Assessment

Ineris : Institut national de l'environnement industriel et des risques

Insee : Institut national de la statistique et des études économiques

Inserm : Institut national de la santé et de la recherche médicale

Inrs : Institut national de recherche et de sécurité

InVS : Institut de veille sanitaire

Irsn : Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (ex-IPSN)

IPSN : Institut de protection et de sûreté nucléaire

JECFA : Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives

JMPR : Joint FAO/WHO Meeting on Pesticides Residue

LED : Lower Limit on Effective dose

LMS : Linearized Multi-Stage

MVK : Moolgavkar-Venzon-Knudson

NHMRC : National Health and Medical Research Council (Australie)

OEHHA : Office of Environmental Health Hazard Assessment (Californie)

OMS : Organisation mondiale de la santé

RIVM : Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (Pays-Bas)

RR : Risque relatif

QD : Quotient de danger

QI : Quotient intellectuel

SFSP : Société française de santé publique

TCDD : Tetrachlorodibenzodioxine

TD : Tumorigenic Dose

UIOM : Usine d'incinération des ordures ménagères

US EPA : United States Environmental Protection Agency

VLEP : Valeur limite d'exposition professionnelle

VTR : Valeur toxicologique de référence

CONTEXTE DU TRAVAIL

En France, les domaines d'application de la méthode d'évaluation quantitative des risques sanitaires (EQRS) s'étendent de plus en plus. Depuis ses débuts, elle sert de support scientifique à l'édiction de valeurs guides de qualité des milieux, de seuils réglementaires ou encore d'objectifs pour la décontamination des sols pollués. Elle est devenue la méthode de référence dans le cadre des procédures réglementaires préalables à l'autorisation de la production des substances chimiques et dans les études d'impacts pour les demandes d'autorisation d'exploitation. Bien que prédictive, cette démarche est de plus en plus utilisée pour répondre aux interrogations spécifiques et précises de populations vivant, à une échelle locale, des situations environnementales dégradées (parfois de manière naturelle comme pour le radon).

L'estimation d'un excès de risque individuel (ERI) et d'un quotient de danger (QD) sont les deux résultats immédiats d'une évaluation quantitative des risques sanitaires. Leur traduction en termes plus concrets, rapportés à une échelle collective (nombre de cas attendus de maladie, pourcentage de la population susceptible d'être touché par une pathologie), est néanmoins de plus en plus sollicitée lors des étapes de la décision et de la communication. C'est **cette expression populationnelle** des résultats d'une évaluation de risque qui **définit l'impact sanitaire**.

Cependant, l'EQRS révèle des incertitudes dont la prise en compte peut être difficile et problématique, même d'un point de vue qualitatif. De plus, l'expression simple des résultats, par exemple sous la forme d'un nombre prédit de malades ou de décès au sein de la population exposée, sur une période donnée, peut conduire à des incompréhensions et interprétations diverses susceptibles de générer un écho médiatique fort et parfois de créer une situation de crise socio-politique empêchant une gestion sereine des pollutions environnementales. C'est ce qui s'est passé à Angers en 2002 où une polémique s'est installée après l'annonce de la prédiction de 18 cas de cancers, au cours des 70 ans à venir, dans la population exposée pendant 25 ans aux émissions atmosphériques de l'incinérateur de déchets ménagers.

Sorti de son contexte, un résultat de ce type pourrait alarmer la population concernée. Pourtant son utilité décisionnelle est évidente pour guider les politiques publiques, notamment en termes d'action corrective ou d'investigation. Mais cette utilité peut varier en fonction du contexte et des objectifs de l'évaluation. La prédiction d'un impact sur la santé publique peut, par exemple, permettre d'estimer la contribution d'un facteur environnemental

dans l'incidence attendue de cancers, renseigner et organiser le débat social autour de l'acceptation du risque, apprécier la faisabilité d'une investigation ou d'une surveillance épidémiologique, ou encore autoriser, dimensionner une activité conduisant à l'émission de polluants dans les milieux, ou encore définir les conditions de la mise sur le marché d'une nouvelle substance chimique. L'enjeu est donc de bien identifier et déterminer la finalité de l'EQRS qui est conduite.

Ainsi en 2002, le directeur général de la santé a demandé que l'Institut de veille sanitaire et l'Agence française de sécurité sanitaire et environnementale collaborent pour rédiger « *un rapport sur l'utilisation de la méthode d'évaluation des risques, afin que les professionnels et acteurs concernés puissent s'en approprier les objectifs, la démarche et mieux comprendre et exploiter ses résultats*¹. ». Ont été invitées à s'associer à ce travail, les principaux instituts et agences publics français ayant compétence d'expertise et de veille en sécurité sanitaire environnementale, mettant en œuvre ou enseignant la démarche de l'évaluation quantitative du risque sanitaire².

Le groupe de travail (GT) ainsi constitué a défini comme objet principal de la saisine la question du calcul d'un nombre de cas attendu dans la population exposée à un agent dangereux, c'est-à-dire le « calcul de l'impact sanitaire ». Cette question est traitée sous l'angle de la validité scientifique de l'opération, de sa signification et de l'interprétation de ses résultats.

Le GT s'est d'abord attaché à exposer les conditions de pertinence et de validité du « calcul de l'impact sanitaire », lorsque le danger a trait au potentiel cancérigène par un mécanisme génotoxique d'agents physiques ou chimiques. Dans ce cas, la relation dose-réponse est réputée « sans seuil » en l'état actuel des connaissances scientifiques et des conventions. Le groupe a jugé utile d'élargir ensuite le cadre initial de son mandat à d'autres manières d'approcher un impact sanitaire, particulièrement intéressantes lorsque le danger d'intérêt n'est pas un cancer, mais d'autres types d'effets nocifs qui paraissent répondre, en l'état actuel des connaissances, à des relations dose-réponse « à seuil ».

En revanche, le GT n'a pas souhaité aborder les aspects relatifs à la perception et à la communication des résultats d'une EQRS. Cela aurait demandé de dimensionner le groupe

¹ Lettre de saisine en annexe 1.

² Composition du GT en annexe 2.

de manière différente, notamment en lui adjoignant des compétences complémentaires en sciences humaines et sociales. Le sujet a cependant été reconnu important et nécessite une expertise spécifique.

Enfin, tous les membres du GT se sont accordés sur le fait qu'il ne s'agissait pas de produire un guide pratique de la démarche d'EQRS. Cette déclinaison pratique pourrait être décidée dans un second temps, si le besoin en était exprimé.

Au cours de ce travail, les membres du GT ont cherché à jeter des bases conceptuelles et méthodologiques pour tendre à appréhender de manière unifiée l'exercice d'EQRS, par delà les circonstances dans lesquelles il est mis en œuvre. C'est bien ainsi d'ailleurs qu'a été composé le groupe de travail. Du contexte professionnel aux milieux environnementaux non professionnels (milieux « naturels anthropisés » ou domaine des produits de consommation), du domaine des rayonnements ionisants au vaste registre des risques toxiques, et à celui des risques infectieux, des pratiques d'EQRS se sont développées au fil du temps, souvent en parallèle, du fait de la faible interpénétration des communautés scientifiques et professionnelles concernées. L'analyse conduit à faire le constat que les similitudes sont aujourd'hui réelles, malgré des terminologies encore hétérogènes. Le domaine du risque radiologique a été précurseur ; il a initié la démarche. Sa singularité tient au fait que ses données sont souvent issues d'observations épidémiologiques humaines (contexte guerrier, accidents industriels, épidémiologie professionnelle en milieu minier, radon et habitat). Les estimateurs quantitatifs du danger pour le domaine du risque chimique sont, aujourd'hui, essentiellement issus de l'expérimentation animale, beaucoup moins de l'épidémiologie, quoique cette source de connaissance tende progressivement à prendre une place moins marginale. Le présent rapport relève principalement de ce registre toxicologique. Pour autant, dans ce souci de réunir les concepts et pratiques, lorsque cela sera jugé justifié, des exemples issus du domaine nucléaire serviront aussi d'illustration.

Ce rapport, conformément à la demande du DGS, est rédigé pour s'adresser à un large public : évaluateurs du risque sanitaire, professionnels participant à la gestion du risque tels que les personnels des corps de l'Etat et les commanditaires d'études (industriels, municipalités, ...). Tout a été mis en œuvre pour que chacun y puise des éléments de réflexion nécessaires à son action. Pour cela, le GT a décidé d'organiser le document en distinguant :

- une première partie exposant les points essentiels de la réflexion sous forme de questions-réponses pour un accès facilité aux notions abordées au cours des travaux du groupe, suivie des principales conclusions et recommandations ;
- une deuxième partie approfondissant l'ensemble des étapes et hypothèses scientifiques qui jalonnent le calcul de l'impact sanitaire.

**QUESTIONS - REPONSES POUR APPREHENDER
LA QUANTIFICATION DE L'IMPACT SANITAIRE**

1. QU'EST-CE QU'UN IMPACT SANITAIRE ?

En 1983, le National Research Council (NRC) des Etats-Unis d'Amérique a pour la première fois proposé la démarche d'évaluation quantitative des risques sanitaires [National Research Council, 1983]. La définition classiquement énoncée souligne qu'elle repose sur « *...l'utilisation de faits scientifiques pour définir les effets sur la santé d'une exposition d'individus ou de populations à des matériaux ou à des situations dangereuses* ». Ainsi, la place d'un jugement se fondant sur des convictions personnelles est souhaitée aussi réduite que possible.

Conventionnellement, la démarche se compose de quatre étapes : (i) l'identification des dangers, (ii) l'estimation de la relation dose-réponse, (iii) l'estimation des expositions et (iv) la caractérisation des risques. Chaque étape requiert une évaluation scientifique visant à produire une synthèse des connaissances disponibles débouchant sur un bilan de ce qu'on sait, de ce qu'on ignore et de ce qui reste douteux. Les deux indicateurs calculés à l'issue de cette démarche sont un quotient de danger (QD) et un excès de risque individuel (ERI). C'est à partir de ces deux indicateurs, et en tenant compte de la population concernée, qu'un impact sanitaire (IS) proprement dit peut être calculé.

L'impact sanitaire correspond au nombre potentiel de cas de cancer lié à une exposition donnée au sein d'une population, survenant ou susceptible de survenir dans cette population, sur une période déterminée. Ce nombre de cas de cancer est estimé à partir de la taille de la population considérée et de l'excès de risque individuel *ERI*, qui est la probabilité pour un individu de développer un cancer en lien avec l'exposition considérée. L'ERI se calcule à partir de l'ERU, l'excès de risque unitaire qui résulte bien souvent d'un test sur animal, de la dose journalière reçue par l'individu et de la durée d'exposition.

On notera que l'estimation de l'impact sanitaire, à partir de données épidémiologiques, est structurée depuis de très nombreuses années dans divers domaines, notamment celui des maladies infectieuses, des maladies professionnelles (amiante) ou encore pour certains fléaux tels que l'alcoolisme et le tabagisme. Son application est plus récente dans le domaine environnemental, les effets à court terme de la pollution de l'air ayant servi de premier support. Il s'agit dans ce dernier cas du « Health impact assessment » (HIA) dont la démarche a été codifiée par l'OMS. Une description succincte est proposée en encart ci-après.

A partir de l'ERI et du QD, l'expression de l'impact sanitaire peut également être proposée sous la forme d'un pourcentage de la population qui dépasserait les repères d'interprétation habituellement mis en avant : un quotient de danger supérieur à 1 ou un excès de risque supérieur à 10^{-5} (des précisions sont fournies en encart). On notera que ces repères ne sont qu'indicatifs et ne sont en aucun cas des seuils de décision réglementaires.

La suite du document traitera du risque de cancer (donc de l'ERI) et du calcul d'un impact sanitaire à partir de cet excès de risque.

Health Impact Assessment

ou

Risque attribuable / proportion de cas attribuable

L'épidémiologie descriptive consiste à décrire la maladie en termes de temps, de lieux et de caractéristiques des populations. L'épidémiologie est également destinée à étudier l'existence d'une association entre un facteur de risque et une maladie. Si la relation est jugée causale, l'épidémiologie peut quantifier l'importance du problème en terme de santé publique. Du fait notamment du caractère généralement multi-factoriel des pathologies d'origine environnementale, de la latence entre l'exposition et la survenue de l'effet, cette approche est souvent mal adaptée à l'étude des expositions aux substances chimiques à faibles doses.

L'association entre un facteur de risque et une maladie est évaluée par le ratio du risque (encore appelé incidence ou probabilité d'occurrence de la maladie) chez les sujets exposés au facteur de risque et chez les sujets non (ou moins) exposés. C'est le risque relatif (RR). Cet indicateur épidémiologique quantifie l'intensité du lien entre facteur du risque et maladie, mais ne permet pas de juger de l'impact sanitaire d'un facteur de risque sur une population. Cet impact sanitaire, ou proportion de malades due au facteur de risque, dépend du RR, du risque de base dans la population, et de la fréquence de l'exposition dans la population (Coste and Spira, 1991). Certaines expositions environnementales qui se caractérisent par des risques relatifs modestes peuvent néanmoins constituer des problèmes de santé publique du fait de la prévalence élevée de l'exposition (c'est le cas par exemple de la pollution atmosphérique urbaine du fait du très grand nombre de personnes exposées).

L'estimation de l'importance d'un facteur de risque en santé publique (health impact assessment - HIA), consiste à chercher à évaluer sa contribution à l'incidence d'une maladie dans une population. Le résultat s'exprime, selon les auteurs, sous forme de la « proportion de cas attribuable (PCA) » ou « Risque Attribuable » ou « fraction étiologique du risque en population (FERp) ». Dans tous les cas, il indique la proportion de cas dans la population qui peut être imputée à ce facteur de risque. Le critère majeur est que l'exposition étudiée doit être un agent causal de la maladie. Deux autres hypothèses importantes ont trait au RR : (i) il a été établi à partir d'une ou plusieurs études (méta-analyse) considérée comme méthodologiquement solide ; (ii) il doit pouvoir être appliqué dans la population concernée.

La **méthode** est fondée sur le calcul du nombre de cas attribuables N_a qui résulte de la connaissance du RR (risque relatif établi à partir de relations exposition-risque), f (la proportion de personnes exposées) et N (le nombre incidents de cas sur la zone et la période d'étude).

Il est important de pointer une des différences majeures entre les ERU et les RR : les ERU sont essentiellement issus des expérimentations animales et résultent d'une extrapolation haute dose – basse dose ; les RR sont issus d'études en population humaine dont les conditions d'exposition sont celles d'une population dite générale. Les études en milieu professionnel sont donc généralement exclues.

On notera cependant que les RR de l'amiante et des radiations ionisantes sont deux contre-exemples car en fonction du niveau d'exposition il a pu y avoir une extrapolation hautes doses – basses – doses et des données sont issues d'enquêtes sur les travailleurs.

Aussi, si le HIA et l'EQRS sont deux démarches analogues, les résultats obtenus sont, pour la première, des estimations dont la vraisemblance est manifeste, tandis que pour la seconde, ce sont des prédictions dont la vraisemblance n'a pas été réellement analysée. Seule une confrontation avec des données d'observation pourrait éclairer cette question, mais l'on se heurtera alors au caractère rarement spécifique de la morbidité ou mortalité résultant de l'exposition considérée.

Le déroulement de la démarche du HIA ne fera pas l'objet d'une description précise dans ce document. On se reportera aux publications déjà nombreuses sur le sujet et notamment celle de l'OMS [OMS, 2001].

Remarque : « risque attribuable » ne signifie pas en pratique, *stricto sensu*, exactement risque évitable, du fait des interactions entre polluants et de la compétition entre les risques (un décès évité par la suppression d'une cause augmente d'autant la population susceptible de décéder d'autre chose).

Estimation d'un pourcentage de population ou d'un nombre de personnes dépassant un repère

Un autre indicateur permet de disposer d'une appréciation de l'impact sanitaire dans une population : il s'agit de l'estimation du pourcentage de population qui dépasse les repères d'interprétation conventionnels des QD (valeur repère conventionnelle : 1) et des ERI (valeur repère souvent retrouvée : 10^{-5}). Cette estimation est donc possible quel que soit le type d'effet (cancérogène et non cancérogène) et donc aussi pour des substances dites à seuil de dose. Elle est proposée dans quelques guides étrangers, l'US EPA entre autres [US-EPA, 1998]. En revanche, cette modalité n'est pas décrite en France, ni dans les guides, ni dans les études publiées. Cette pratique doit cependant être fortement encouragée car elle permet d'apprécier la dimension de santé publique pour les agents dangereux agissant avec un seuil de dose. C'est pour cela, qu'à titre d'exemple, l'encart porte sur le calcul d'un quotient de danger.

Un quotient de danger (QD) est calculé avec la formule mathématique suivante :

$$QD = \frac{D}{VTR}$$

où :

- QD est le quotient de danger ;
- D la dose ou concentration d'exposition ;
- VTR la valeur toxicologique de référence.

Les VTR (RfD, DJA...) sont construites en suivant un schéma unique qui comprend quatre étapes successives : la détermination de l'effet critique, la détermination de la dose critique, la détermination d'une dose critique pour l'homme à travers un ajustement allométrique et l'application de facteurs d'incertitude³.

Le résultat d'un QD n'est pas une probabilité. Il exprime le facteur multiplicatif entre la dose d'exposition et la VTR. Pour illustrer, on dira qu'un QD de 2 signifie que la dose d'exposition est 2 fois plus élevée que la VTR et non pas qu'il y a deux fois plus de risque de voir l'effet se manifester. Ainsi, en deçà de la dose déterminée, la probabilité que se manifeste l'effet critique est nulle ; au-delà de cette dose, elle devient non nulle.

Le QD n'étant pas une probabilité, il n'est pas possible de calculer un nombre de cas en excès dans la population. On estime plutôt le pourcentage de population ou d'un segment de population (ou le nombre de personnes concernées) qui dépasse une valeur de QD fixée au préalable.

Comme pour les substances sans seuil, les distributions des doses d'exposition et donc des QD peuvent être obtenues de différentes manières selon que prime la variabilité ou l'incertitude résultant du défaut de connaissance.

On notera que ce même raisonnement peut être tenu pour déterminer un pourcentage de personnes ou le nombre de personnes dépassant un certain niveau de repère de risque, notamment celui classiquement retenu de 10^{-5} sur une vie entière.

Cette approche du calcul d'un pourcentage de personnes ou d'un nombre de personnes dépassant un certain niveau repère offre un cadre commun pour divers types de risques ou de domaines, c'est-à-dire qu'elle peut s'appliquer aux substances sans seuil d'effet comme aux substances à seuil. Elle peut contribuer aussi à englober dans un cadre homogène des pratiques qui, jusqu'alors, apparaissaient comme très différentes (notamment entre le milieu professionnel et l'environnement général). Il demeure que le choix des valeurs repères est essentiel, et doit être explicite et justifié. L'interprétation des mesures d'impact qui en découle en dépend fondamentalement. A cet égard, les incertitudes attachées à la définition de la VTR « à seuil » doivent être reconnues, comme le seront, plus loin, celles portant sur l'estimation de l'ERU (VTR « sans seuil »). Par ailleurs, toutes les recommandations formulées plus loin quant à l'estimation des expositions des populations, et à leur distribution, s'appliquent également dans le cas du calcul d'un quotient de danger.

La présentation d'un impact par le biais d'une distribution de l'effectif d'une population dont l'exposition excède un certain niveau peut s'élargir au cas où l'on dispose de valeurs à caractère réglementaire ou indicatif sur la qualité des milieux, par exemple des valeurs limites ou objectifs de qualité de l'air, de l'eau etc. Ce cas de figure est très fréquent en milieu professionnel pour lequel sont établies des valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) pouvant servir de repère ; il ne s'agit plus, alors, de calculer des quotients de danger, mais des fractions de population dont l'exposition excéderait la VLEP. Bien entendu, l'interprétation de cette estimation de l'impact doit tenir compte de la manière avec laquelle a été construite la valeur repère qui aura été utilisée (VLEP ou autre).

³ Le lecteur se référera utilement aux rapports récents de l'Afsse sur les procédures d'élaboration des VTR pour les agents reprotoxiques et cancérigènes (www.afsse.fr).

2. COMMENT ESTIMER L'EXCES DE RISQUE INDIVIDUEL ?

L'ERI est à la base du calcul de l'impact sanitaire. Il concerne un individu type et est défini comme le produit de trois termes : l'ERU, l'excès de risque unitaire, D_j la dose journalière reçue par l'individu et de T_e la durée d'exposition rapportée à l'espérance de vie humaine T_{vie} :

$$ERI = ERU \times D_j \times \frac{T_e}{T_{vie}}.$$

Chacun des termes de cette équation est défini ci-dessous.

L'excès de risque unitaire

Qu'est-ce qu'un ERU ?

L'ERU ou excès de risque unitaire, traduit une relation postulée comme linéaire entre une dose ou concentration d'exposition et la probabilité d'occurrence d'un cancer dans une population. Mathématiquement, c'est la pente de la droite de la relation linéaire.

Cet excès de risque unitaire correspond à la probabilité supplémentaire par unité de dose de l'agent exposant considéré, de développer un cancer pour un individu donné, en excès par rapport à la probabilité de le développer en absence de cette exposition, à cause d'autres facteurs de risque (qui constitue le bruit de fond). C'est pour cela que l'on parle d'excès.

Comment est-il obtenu ?

L'ERU est la plupart du temps estimé à partir des résultats d'expérimentations sur des animaux de laboratoire. Il peut cependant découler aussi d'études épidémiologiques réalisées en population humaine, le plus souvent en milieu professionnel. Nous traitons ci-dessous du premier cas, de loin le plus fréquent actuellement.

La relation dose-réponse établie dans l'expérimentation associe la variable « proportion d'individus (animaux) développant un cancer » avec la variable « dose journalière reçue », qui est corrigée par des facteurs allométriques, notamment toxicocinétiques, permettant le passage de l'animal à l'homme.

Les doses d'exposition sont généralement élevées et provoquent une réponse mesurable dans la population (animale) concernée : les risques sont forts. Les conditions expérimentales pour mettre en évidence de faibles risques sont très difficiles à réunir et conduisent à réaliser une extrapolation de ce qui est observé à fortes doses vers les faibles doses. Cette extrapolation repose principalement sur l'hypothèse suivante : l'effet des substances cancérigènes (par mécanisme génotoxique) est considéré comme sans seuil et la relation dose-réponse est supposée linéaire dans les très faibles doses, c'est-à-dire très en deçà des doses employées lors de l'expérience. Deux types d'approches permettent cette extrapolation : le modèle LMS (*Linearized Multistage Model*), et le calcul à partir d'une LED (*Lower Limit on Effective Dose*). Dans les deux cas, l'ERU est défini par convention comme la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de cette pente.

Cet intervalle de confiance rend compte de l'incertitude liée au caractère aléatoire du développement d'un cancer dans le groupe d'animaux étudié et au protocole expérimental (nombre d'animaux, nombre de doses, etc.). Il ne dépend donc que des conditions de l'expérimentation et du modèle animal considéré ; mais il ne permet pas :

- de rendre compte d'une réelle variabilité intra-espèce, car la variabilité observée au sein d'un groupe d'animaux de laboratoire, homogène par sélection, est très inférieure à la variabilité en milieu naturel (à espèce identique) et très inférieure également à celle que l'on peut constater par ailleurs au sein de l'espèce humaine (en particulier si on évoque le problème des susceptibilités génétiques) ;
- d'indiquer quoi que ce soit sur la validité de la relation linéaire dans les faibles doses (où les effets sont difficilement observables) ;
- d'indiquer quoi que ce soit concernant une possible transposition des résultats de l'animal à l'homme.

Aussi, retenir comme ERU la borne inférieure de l'intervalle de confiance de la pente, c'est simplement s'assurer que le résultat fourni n'est pas uniquement celui de l'expérience en question, mais plus généralement celui de toute expérience réalisée avec le même protocole et le même modèle animal.

Domaine de validité de l'ERU

L'ERU représente la relation dose-réponse dans le domaine des faibles et très faibles risques. Aussi, l'US EPA a fixé à 10^{-2} l'excès de risque individuel au-delà duquel l'ERU n'est plus dans son domaine de validité [US EPA 1989]. En conséquence, l'ERU ne peut être utilisé pour n'importe quel niveau d'exposition de la population concernée et il convient de toujours s'assurer que l'ERI calculé est bien inférieur à 10^{-2} .

Synthèse

Il faut retenir de l'ERU que :

- a. intrinsèquement, son estimation est fondée sur l'hypothèse que dans les faibles doses d'exposition le risque cancérigène est proportionnel à la dose journalière reçue ;
- b. il correspond à une exposition vie entière (à l'exclusion de la prime jeunesse) à une dose journalière reçue constante ;
- c. c'est un risque « vie entière » ;
- d. son extrapolation à l'être humain est fondée sur l'hypothèse que l'homme a la même sensibilité que l'animal ;
- e. son domaine de validité doit être respecté (ne peut être utilisé si $ERI > 10^{-2}$).

La dose journalière reçue et la durée d'exposition

L'estimation des expositions conduit à déterminer la dose de polluant qui arrive au contact ou qui pénètre dans l'organisme. Selon la nature du polluant et des effets qu'il engendre,

cette estimation s'effectue séparément pour chaque voie d'exposition ou bien de manière combinée. Les paramètres clés de cette détermination sont la fréquence, la durée et l'intensité des contacts entre la population et la substance. Ces paramètres sont très dépendants des modes de vie de la population exposée et de ses caractéristiques intrinsèques (âge, sexe...).

A défaut de mesures faites directement sur les personnes, les doses auxquelles sont exposées les populations sont estimées en s'appuyant sur des scénarios d'exposition réalistes et plausibles qui combinent les caractéristiques des populations et la contamination des milieux environnementaux.

Concernant les caractéristiques des populations, les valeurs numériques de chacun des termes entrant dans le calcul résultent soit d'enquêtes faites localement soit d'enquêtes faites en d'autres lieux mais pouvant être jugées comparables à la situation considérée. Concernant les contaminations des milieux, les concentrations sont issues soit de modélisation de dispersion et/ou de transfert à partir d'un terme source, soit de mesures effectives dans la zone considérée.

De plus en plus, on ne se contente plus de fournir des estimations moyennes d'expositions de la population étudiée : les résultats sont exprimés sous forme de distribution permettant de mieux apprécier la variabilité de l'exposition dans la population [Catelinois, 2004; Groupe Radioécologie Nord-Cotentin, Juil 1999].

La durée de vie de l'espèce humaine

On suppose dans le calcul de l'ERI que, lorsque l'individu est exposé, la dose reçue chaque jour est la même : c'est la moyenne sur la durée d'exposition cumulée T_e des doses reçues. L'ERU correspondant à un risque pour une exposition vie entière, le produit de la dose journalière moyenne et de la durée d'exposition doit être rapporté à l'espérance de vie humaine (T_{vie}) qui est fixée à 70 ans. Cette valeur est un peu ancienne mais ne peut être modifiée dans le calcul ; elle est valable pour tous les individus quel que soit leur âge. En aucun cas on ne peut avoir une durée d'exposition T_e supérieure à T_{vie} . Si l'exposition est considérée comme ayant lieu sur la vie entière de l'individu, l'ERI est simplement le produit de l'ERU et de la dose journalière moyenne reçue D_j (on remplit dans ce cas les hypothèses d'obtention de l'ERU).

Au final

L'ERU correspond à un risque vie entière pour une exposition vie entière à une dose journalière unitaire ; l'ERI correspond à un risque vie entière pour une exposition le plus souvent limitée dans le temps à une dose journalière moyennée sur la période d'exposition considérée. Cet excès de risque est associé aussi bien à un enfant qu'à une personne âgée ; il est clairement surestimé dans ce dernier cas. Il ne peut être utilisé pour des niveaux d'exposition qui conduirait à calculer un excès de risque supérieur à 10^{-2} .

3. QUELLES SONT LES HYPOTHESES FORTES LIEES A CETTE ESTIMATION D'ERI ?

La description du calcul de l'ERI et des données nécessaires associées révèle la formulation d'hypothèses fortes à la fois toxicologiques et expologiques.

Le postulat de la relation dose-réponse sans seuil

La principale hypothèse toxicologique concerne l'absence de seuil de dose pour les agents cancérigènes génotoxiques : aussi faible soit-elle l'exposition à ces agents est considérée comme associée à un risque de survenue d'effets délétères. Les expérimentations animales ou les études épidémiologiques en population humaine ne permettent pas de quantifier les risques faibles en raison de contraintes méthodologiques majeures, qui exigeraient des effectifs colossaux ; une vérification directe de ces relations dose-réponse ne peut donc être établie. L'acceptation de cette théorie ainsi que le choix d'une relation dose-réponse linéaire conditionnent néanmoins les calculs des excès de risque unitaire et individuel, puis le calcul du nombre de cas en excès ; son refus conduit à ne pouvoir exécuter ces calculs.

Il est cependant important de noter que certaines instances ou organismes scientifiques ont refusé d'endosser le postulat initial. C'est notamment le cas de Health Canada et du NHMRC de l'Australie (National Health and Medical Research Council). Ils proposent alors de déterminer des doses ou concentrations qui induisent une augmentation d'au moins 5 % de l'incidence de la pathologie par rapport à un risque de référence, niveau de réponse qui peut être observable épidémiologiquement. Cet indice ne constitue pas un ERU et la décision repose alors sur le résultat du ratio entre les niveaux d'exposition de la population considérée et ces indicateurs.

L'exposition

Les conditions expérimentales liées à l'estimation de l'ERU ne sont que rarement remplies dans le calcul de l'ERI, surtout quand l'ERU est estimé à partir des résultats d'expérimentations animales. Cette assertion est moins vraie si les données proviennent d'études en population humaine. En effet, par rapport à l'expérimentation, les conditions d'exposition de la population humaine concernée sont différentes sur les points suivants :

- l'exposition n'a pas lieu sur toute la durée vie de l'individu et l'âge de l'exposition est variable ; on passe donc d'une exposition vie entière à une exposition sur une durée déterminée correspondant, suivant les individus exposés, à des périodes différentes de la vie ;
- l'exposition, qui peut être professionnelle par exemple, n'est pas nécessairement parfaitement continue dans le temps et identique chaque jour ; on passe donc d'une dose constante journalière à une dose journalière moyennée.

Au final

La considération des modalités d'exposition dans le calcul de l'ERI conduit à formuler quatre hypothèses majeures qui restent trop souvent implicites :

1. le risque de développer un cancer est, dans la zone d'extrapolation, proportionnel non seulement à la dose journalière reçue mais également à la durée de l'exposition rapportée à l'espérance de vie de l'espèce considérée ;
2. la « fenêtre » d'exposition au cours de la vie n'intervient pas sur l'excès de risque de cancer. Ainsi, les effets sont les mêmes quel que soit l'âge où survient l'exposition et il n'y a pas de durée minimale d'exposition (aucun document ne le précise) en deçà de laquelle l'ERU ne pourrait être utilisé ;
3. le mode continu ou discontinu de l'exposition au cours du temps n'intervient pas sur le risque de cancer. Si l'exposition n'est pas continue, la durée d'exposition totale est définie comme la somme de chacune des durées d'exposition élémentaires ;

4. quel que soit l'âge de l'individu considéré (et par conséquent son espérance de vie), on lui attribue la même valeur de risque. Autrement dit, qu'il reste un an ou 50 ans à vivre à un individu, on lui affecte la même probabilité de développer un cancer. On peut donc parler d'un excès de risque potentiel, qui ne tient pas compte d'éventuels décès survenant avant l'apparition de la pathologie considérée.

Remarques :

En fait, des pondérations des doses d'exposition reçues par une personne en fonction de la période de sa vie où l'exposition s'est produite ont été développées dès lors que cette durée d'exposition est très courte dans le temps ; elles restent pour le moment marginales dans leur utilisation [Dor, 2003].

On notera que des travaux récents de l'US-EPA font état d'une évolution de cette considération. En effet, cette agence propose des facteurs multiplicatifs de l'ERU en fonction de l'âge de l'exposition : ce facteur est de 10 pour une exposition entre 0 et 2 ans ; il est de 3 pour une exposition entre 2 et 16 ans. Au-delà, aucun facteur correctif n'est apporté. Une lecture attentive laisse penser que les ERU établis jusqu'à présent l'ont été implicitement pour des expositions à l'âge adulte, les expérimentations chez l'animal débutant après la phase pubertaire [US-EPA, 2005].

4. COMMENT PASSER DE L'EXCES DE RISQUE INDIVIDUEL A L'IMPACT SANITAIRE ?

L'impact sanitaire IS se calcule à partir de l'ERI précédemment défini et de la taille N de la population considérée par la formule suivante :

$$IS = N \times ERI .$$

Ce calcul de l'IS s'appuie implicitement sur les hypothèses définies ci-dessous :

- chaque individu de la population exposée de manière homogène a le même excès de risque de développer un cancer (le même ERI) ;

- l'état de santé (développement ou non d'un cancer) d'un individu est indépendant de celui des autres (il n'y a pas de prédisposition génétique par exemple pour cette pathologie cancéreuse).

La simplicité consiste à retenir comme taille de population, le nombre de personnes présentes dans la zone d'étude considérée sans tenir compte d'éventuelles évolutions au cours du temps, ni des strates dans la population. Pourtant, en fonction de la situation étudiée, cette simplification correspond rarement à la réalité. Dans le cas, par exemple, où des variations importantes de l'exposition existent à l'intérieur de la région d'étude, il peut être nécessaire de déterminer plusieurs zones dans lesquelles l'exposition peut être considérée comme homogène.

Dans une approche plus précise, on tiendra compte des évolutions « naturelles » de la population (emménagements, déménagements, naissance, décès, changements professionnels) durant l'exposition. En pratique, la population dans une zone donnée peut être estimée par interpolation entre les données des recensements (pour ce qui est des études rétrospectives). La taille de la population est alors estimée à partir du nombre de personnes-années-exposées, une personne-année-exposée correspondant à une personne exposée pendant 1 an. Ainsi, dix personnes-années-exposées correspondent théoriquement à 1 personne exposée pendant 10 ans ou bien à 10 personnes exposées pendant 1 an. La taille de la population N sera définie comme le ratio du nombre de personnes-années-exposées sur la durée totale d'exposition T_e :

$$N \approx \frac{\text{Nb personnes – années – exposées}}{T_e} .$$

Dans certains cas, il peut être intéressant de calculer un nombre annualisé de cas de cancers. Celui-ci peut être obtenu en divisant l'excès de risque vie-entière par $T_{\text{vie}} = 70$ ans. Néanmoins, ces estimations sont fondées implicitement sur l'hypothèse que l'excès de risque individuel lié à l'exposition est constant sur toute la durée de vie de l'individu.

5. COMMENT EXPRIME-T-ON LES RESULTATS D'UN CALCUL D'IMPACT SANITAIRE ?

Nature aléatoire du nombre de cas de cancer

En s'appuyant sur l'équation décrite dans le chapitre précédent, on obtient pour estimer l'IS une valeur unique. Dans la pratique, la plupart des calculs d'IS se limitent à ce résultat : une valeur unique du nombre de cas de cancers en excès susceptibles de se développer dans une population exposée à un agent cancérigène.

Pourtant, compte tenu de la nature probabiliste de l'ERI, le nombre de cas de cancer en excès se développant dans une population au sein de laquelle chaque individu encourt un même excès de risque ERI pour cette pathologie cancéreuse doit être considéré comme la réalisation d'une variable aléatoire, de loi binomiale ou de loi de Poisson. C'est parce qu'on ne sait pas si chaque individu développera un cancer ou non (notion de hasard), qu'au final le nombre de cancers est une variable aléatoire. Le nombre de cas de cancers ne prend donc pas une seule valeur de manière certaine, mais un ensemble de valeurs possibles associées chacune à une probabilité d'occurrence différente.

Ainsi, le résultat du produit de l'ERI par la taille de la population est l'espérance mathématique (*i.e.* la moyenne) du nombre de cas de cancer en excès, que l'on appellera « nombre moyen de cas ». Ce nombre indique la position moyenne d'une distribution de valeurs possibles du nombre de cas (forcément un nombre entier) qui pourrait survenir du fait de l'exposition. Notons que ce résultat peut éventuellement être inférieur à 1.

Calcul d'un intervalle de valeurs possibles

Il est aisé, en utilisant les caractéristiques connues de la distribution binomiale ou de la loi de Poisson, d'estimer un intervalle de confiance autour du nombre moyen de cas de cancer en excès. Cet intervalle peut, par exemple, être défini par les deux bornes qui encadrent 95 % des valeurs possibles du nombre de cas de cancer en excès.

Expression des résultats

Le résultat du calcul d'impact doit être constitué au moins de trois valeurs :

- L'espérance mathématique du nombre de cas de cancer en excès issu du produit de l'ERI par la taille de la population considérée ;
- Les bornes inférieure et supérieure de l'intervalle qui contient au moins 95 % des valeurs possibles pour ce nombre de cas de cancer en excès.

A titre d'illustration, dans le cas d'un excès de risque cancérigène de 10^{-4} , le tableau ci-dessous présente les bornes de l'intervalle à 95 % du nombre de cas de cancers, respectivement dans une population de 1 000 et 100 000 personnes.

Paramètres	Valeurs pour une population de 1 000 personnes	Valeurs pour une population de 100 000 personnes
Espérance (nombre moyen de cas)	0,1	10
Borne inférieure de l'intervalle à 95 %	0	3
Borne supérieure de l'intervalle à 95 %	1	17

6. COMMENT PRENDRE EN COMPTE LES DEFATS DE CONNAISSANCES RENCONTRES AUX DIFFERENTES ETAPES DU CALCUL DE L'IS ?

Prise en compte du défaut de connaissance au travers d'une analyse de sensibilité ou d'incertitude

Un défaut de connaissance concernant l'exposition (dose ou durée), mais également concernant la taille de la population ou l'ERU peut conduire celui qui effectue le calcul d'impact à réaliser une analyse de sensibilité ou d'incertitude. Ce ou ces défauts de

connaissance se traduisent en effet dans tous les cas par une incertitude sur l'ERI et par répercussion sur l'IS. Le résultat de cette analyse sera alors l'estimation d'un intervalle ou d'une distribution pour l'IS.

L'analyse de sensibilité consiste à identifier le ou les paramètres pris en compte dans la démarche qui interviennent le plus sur le résultat de l'étude d'impact. L'analyse d'incertitude consiste à propager les incertitudes des paramètres pris en compte dans la démarche sur le résultat final.

Il faut bien distinguer la prise en compte de la variabilité potentielle de l'ERI au sein d'une population, variabilité liée à des différences individuelles et qui conduit au calcul d'un ERI moyen pour cette population ou à la subdivision de la population en sous-populations homogènes, de la prise en compte du défaut de connaissance sur l'un ou l'autre des paramètres, défaut de connaissance qui conduit à l'estimation d'un intervalle d'incertitude autour de l'ERI puis de l'IS.

Si l'analyse d'incertitude conduit à l'estimation d'une distribution de probabilité d'incertitude pour l'ERI, peuvent être retenues de cette distribution les valeurs des percentiles 2,5 % et 97,5 % ; elles correspondent aux bornes d'un intervalle de confiance à 95 % pour l'ERI. Dans tous les cas, le résultat d'une analyse d'incertitude pourra être exprimé comme un intervalle d'incertitude sur l'ERI. Pour chacune des bornes de cet intervalle, le nombre moyen de cas, ainsi que le percentile 2,5 et le percentile 97,5 du nombre de cas potentiel de cancer est calculé.

Expression des résultats

Le tableau ci-dessous présente les résultats d'une démarche comprenant une phase d'analyse d'incertitude liée au défaut de connaissance (dans l'évaluation de l'exposition en particulier). L'exemple support reprend le précédent avec une population de taille 1 000 et un risque de 10^{-4} ; le défaut de connaissance, qui concerne la dose reçue, ou la durée d'exposition, conduit à une estimation de l'ERI comprise en fait entre 10^{-5} et 10^{-3} .

Paramètres	Valeurs correspondant à la meilleure estimation de l'ERI	Intervalle de confiance lié au défaut de connaissance sur l'ERI	
		Valeurs correspondant à la borne inférieure de l'ERI	Valeurs correspondant à la borne supérieure de l'ERI
Espérance (nombre moyen de cas)	0,1	0,01	1
Borne inférieure de l'intervalle à 95 %	0	0	0
Borne supérieure de l'intervalle à 95 %	1	0	3

D'après le tableau précédent, le nombre potentiel de cancers a peu de chance d'excéder 3. Si de plus 10^{-3} est la borne supérieure à 97,5 % de la distribution de l'ERI, alors la probabilité que le nombre potentiel de cas de cancer en excès soit inférieur ou égal à 3 est supérieure à 95 %.

Si la population est constituée de 100 000 personnes, les valeurs obtenues sont présentées ci-dessous (on a toujours un excès de risque de cancer de 10^{-4} pour meilleure estimation, et un risque compris entre 10^{-5} et 10^{-3} selon l'analyse d'incertitude).

Paramètres	Valeurs correspondant à la meilleure estimation de l'ERI	Intervalle de confiance lié au défaut de connaissance sur l'ERI	
		Valeurs correspondant à la borne inférieure de l'ERI	Valeurs correspondant à la borne supérieure de l'ERI
Espérance	10	1	100
Borne inférieure de l'intervalle à 95 %	3	0	80
Borne supérieure de l'intervalle à 95 %	17	3	120

D'après le tableau précédent, le nombre potentiel de cas de cancer ne devrait pas excéder 120. Si de plus 10^{-3} est la borne supérieure à 97,5 % de la distribution de l'ERI, alors la probabilité que le nombre potentiel de cas de cancer en excès soit inférieur ou égal à 120 est supérieure à 95 %.

7. QUELLE EST LA SIGNIFICATION DU RESULTAT D'UN CALCUL D'IMPACT SANITAIRE ?

La démarche employée dans le calcul d'impact vise à estimer un nombre de cas de cancer potentiel en excès qui peut apparaître au sein d'une population suite à une exposition donnée. Au-delà de la robustesse du résultat qui reste limitée, conséquence de toutes les hypothèses décrites dans les questions-réponses précédentes, il est nécessaire de se pencher sur la signification des estimations obtenues, de leur vraisemblance par rapport à une observation de la survenue des pathologies dans la population considérée. Les deux affirmations suivantes permettent déjà une première confrontation du résultat obtenu :

- c'est un nombre de cancers en excès, au sens où ces cancers sont attribués à une exposition donnée. Il ne tient pas compte du nombre de cas de cancers « naturels » (« bruit de fond ») de la même pathologie et pouvant apparaître dans la population étudiée comme conséquence d'une exposition à d'autres facteurs de risque de la même pathologie ;
- c'est un nombre de cas de cancers potentiels, car compte tenu du délai potentiellement existant entre l'exposition et le développement d'un cancer, une fraction de ces cancers potentiels ne se développera pas si la personne meurt avant l'apparition de la pathologie.
- c'est un nombre de cas évitables si la causalité est clairement établie.

Au final, si toutes les estimations et toutes les hypothèses faites dans le calcul d'impact sont correctes, alors la borne supérieure de l'intervalle contenant 95 % des valeurs possibles est une estimation majorante du nombre de cancers en excès qui peuvent se développer du fait de l'exposition au sein de la population étudiée.

La comparaison des résultats du calcul d'impact à l'issue d'une EQRS avec un nombre de cas de cancer observés au sein d'une population est donc délicate. La confrontation de ces données permet de distinguer 2 cas de figure :

- l'excès de cas prédit est supérieur à l'incidence observée de la pathologie : l'EQRS surestime donc l'impact sanitaire. Les incertitudes devront être discutées tant sur l'exposition que sur l'ERU ;
- l'excès de cas prédit est inférieur à l'incidence observée de la pathologie : il ne sera malheureusement pas possible de conclure à la précision de l'estimation, mais celle-ci pourra être discutée au regard des autres facteurs de risque connus et de leur fraction de risque attribuable respectif.

8. QUELLE EST L'UTILITE D'UNE ESTIMATION D'UN IMPACT SANITAIRE ? QUELLES EN SONT LES INDICATIONS ?

La **pertinence** d'une évaluation de l'impact sanitaire d'une pollution donnée peut être examinée au regard des critères de Santé Publique.

D'usage relativement courant en épidémiologie, l'expression des résultats en nombre de cas en évaluation des risques sanitaires, peut permettre d'apporter des éléments d'information ou d'aide à la décision dans les cas suivants.

- **Pour sensibiliser à l'importance d'un problème**

Il s'agit ici de sensibiliser la population concernée, les professionnels de santé publique ou des autorités nationales ou locales à l'importance d'un problème. Par exemple, une évaluation d'impact sanitaire sur le radon en Bretagne a permis, en estimant le nombre de décès annuels (attribuables au radon sur la région) à près de 200, d'illustrer le fait que malgré des risques relatifs faibles, la prévalence de l'exposition peut conduire à des impacts importants [Pirard, 2000]. Cette sensibilisation peut être renforcée lorsque l'on est à même d'estimer le nombre de cas attendus d'une pathologie tout facteur de risque confondu dans cette même population.

- **Pour examiner la pertinence d'une action de prévention**

Un des critères d'action est la possibilité de réduire l'impact sanitaire au niveau d'une population (principe d'efficacité : on cherche à agir sur les déterminants les plus importants de la santé d'une population) ou alors d'un risque important pour une fraction de cette

population (notion d'équité, on cherche à réduire la surexposition de certains individus). La quantification du nombre de cas permet de juger de l'opportunité de mener une action sur un sujet donné. Elle a été employée récemment en France pour illustrer l'intérêt d'une diminution des expositions à l'amiante [Inserm, 1997], au plomb [Inserm 1999], et d'une mise aux normes d'anciens incinérateurs [SFSP, 1999].

Enfin, il est souhaitable, lorsque cela est pertinent et faisable, d'estimer un nombre de cas attribuables et un nombre de cas évitables. Cette analyse s'intègre dans une approche coût-bénéfice, permettant une prise en compte de l'efficacité d'une action de prévention.

- **Pour définir une stratégie d'action**

La stratégie d'action dépend de la distribution du risque dans la population. Celle-ci dépend de la distribution des expositions, d'une part, et de la relation dose-réponse estimée, d'autre part.

Dans le cas d'effets déterministes, l'impact sanitaire est mesuré par l'effectif concerné par des quotients de danger supérieurs à 1, donc aux expositions au-delà de la dose ou concentration jugée sans danger.

Pour les effets probabilistes, les relations dose-réponse étant en principe sans seuil, l'impact dépend de la distribution de l'ensemble des niveaux d'exposition. Dans le cas, fréquent, d'une distribution lognormale⁴ des expositions, les niveaux faibles et modérés peuvent alors peser sur l'impact car ils concernent une large part de la population. Ainsi, selon les formes de la répartition des expositions et de la relation dose-réponse, l'impact peut être dû aux niveaux modérés ou élevés d'exposition.

Dès lors, pour établir la stratégie de gestion, il faut combiner ces deux types d'information. L'expression du résultat en terme d'impact permet, en le stratifiant selon le niveau d'exposition, de définir les actions à conduire. La pollution atmosphérique urbaine est un exemple où cette approche a permis de mettre en évidence l'impact plus important des niveaux habituels par rapport aux épisodes de pollution.

⁴ On dit d'un paramètre qu'il admet une distribution lognormale si le log de ce paramètre admet une distribution normale. Des distributions lognormales apparaissent pour des paramètres qui couvrent plusieurs ordres de grandeurs de valeurs et qui se caractérisent par l'existence d'une majorité de faibles valeurs et une minorité de fortes valeurs.

- **Pour examiner la pertinence d'une étude épidémiologique, d'une surveillance, d'un dépistage, d'une prise en charge médicale**

Les effets survenant dans des conditions d'exposition particulière ne sont pas toujours connus, par exemple une exposition courte mais intense peut conduire à des effets différés dans le temps, il peut alors être intéressant de mettre en place (et dimensionner) une étude épidémiologique, une surveillance, un dépistage, une prise en charge de la population exposée. Ces actions peuvent cependant ne pas être efficaces si le nombre de cas en excès attendu est faible, d'où l'intérêt d'une estimation même approximative, du nombre de cas attendus. L'échouage du pétrolier Erika et l'incinérateur d'Angers sont deux exemples où l'évaluation des risques sanitaires a permis d'argumenter la non-pertinence d'un suivi ou d'une étude épidémiologique, du fait d'un nombre de cas en excès trop faible, indiscernable du « bruit de fond ».

Une variante de cet aspect est la survenue d'agrégats spatio-temporels de cas de maladie, en général rare. Une possibilité est de tester l'hypothèse d'une différence d'exposition au facteur de risque entre les cas et des témoins (étude épidémiologique) ; l'écueil fréquemment rencontré est la rareté de la maladie et donc la faiblesse des effectifs, entraînant un manque de puissance statistique de l'étude. L'alternative est de modéliser, par évaluation des risques sanitaires, l'excès de cas attendu de l'exposition au facteur de risque (exemple de l'étude radio-écologique Nord-Cotentin, décrite par ailleurs).

- **Pour exprimer le résultat sous « une forme permettant le débat contradictoire »**

Dans le cas particulier des évaluations des risques dans les études d'impact, et quand l'évaluation quantitative des risques peut être menée à son terme, les résultats peuvent être présentés sous différentes formes : d'une part en excès de risque, en excès de risque cumulé (cumul des expositions liées à l'exposition et au bruit de fond sans l'installation) ou en nombre de cas (dans la population exposée), les trois pouvant se combiner. Il pourrait cependant être intéressant de proposer comme ligne de conduite un affichage de toutes les formes possibles d'expression des résultats des calculs de l'évaluation des risques sanitaires, en exigeant qu'elles soient toutes discutées dans une section « conclusions » du rapport de l'étude d'impact. Ces résultats étayés deviennent donc « opposables » favorisant le débat entre les différents acteurs.

PRINCIPALES CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS

1. CONCLUSIONS

Le calcul d'un impact sanitaire présente indéniablement un grand intérêt au plan décisionnel pour les décideurs et l'ensemble des acteurs concernés. Il constitue un élément déterminant pour mieux appréhender l'importance du problème de santé publique étudié et le dimensionnement des actions de gestion à mettre en oeuvre. L'enjeu est de bien identifier et déterminer la finalité de l'EQRS qui est conduite : organiser le débat social autour de l'acceptation du risque, analyser la faisabilité d'une investigation ou d'une surveillance épidémiologique, ou encore autoriser, dimensionner une activité conduisant à l'émission de polluants dans les milieux.

Le groupe de travail a traité cette question sous l'angle de la validité scientifique de l'opération, de sa signification et de l'interprétation de ses résultats. A partir de l'analyse des fondements scientifiques, le GT a identifié un certain nombre d'hypothèses qui conditionnent la faisabilité et la validité du calcul d'un impact sanitaire en EQRS. Trois conclusions déterminantes ressortent :

- Il est fondé d'estimer un impact sanitaire à partir d'un ERU, notamment issu de données animales. En effet, compte tenu des connaissances scientifiques actuelles, le GT ne peut récuser l'acceptation de l'extrapolation hautes doses – basses doses, quelles que soient les données, animales ou humaines, sur lesquelles s'appuie la construction des ERU. A l'issue d'une évaluation quantitative des risques sanitaires, il est envisageable d'aller au-delà d'une estimation du seul excès de risque individuel, et donc de calculer un nombre de cas en excès attendus dans la population concernée.
- Mises à part les limites sur les données météorologiques et/ou d'exposition disponibles, ou sur les VTR, il ne semble pas y avoir de situations où l'estimation de l'impact sanitaire ne serait pas justifié, voire contre-indiqué. Ces indications ont été répertoriées. Le GT tient cependant à souligner qu'en définitive, au-delà de l'indication qui serait retenue, ce sont les caractéristiques de la situation qui conditionnent le type de réponse à apporter. Notamment, l'effectif de la population est un élément important, et il ne faudrait pas sous-estimer une situation, en raison d'une taille de population faible, sous prétexte que le calcul de l'excès de cas conduit à un nombre de cas inférieur à 1, laissant croire à un impact mineur voire négligeable, alors que la probabilité individuelle est élevée.

- Il découle du point précédent qu'on ne peut récuser l'estimation d'un IS pour répondre à une question à caractère localisé (par exemple, l'impact « attendu » d'une pollution liée à une entreprise particulière) comme pour répondre à une question à caractère plus général (par exemple, l'impact estimé de l'exposition des consommateurs à un produit comportant un agent cancérigène), dès lors que les conditions de validité sont discutées. Ainsi, cette approche peut s'appliquer pour prédire un impact sanitaire d'une *nouvelle* activité qui entraînerait l'émission dans les milieux d'agents dangereux en quantité bien caractérisée, ainsi que pour estimer l'impact actuel et prochain d'une activité ancienne, dès lors que la situation environnementale passée liée à cette activité peut être reconstituée dans le temps avec un minimum de fiabilité. Dans toutes ces situations, il sera procédé à cette estimation d'IS si celle-ci apporte une plus-value sur le plan de l'information et de la prise de décision.
- L'impact sanitaire, exprimé par le nombre de cas de cancer en excès dans une population exposée, est quantifié à partir de la valeur « moyenne » de l'ERI, multipliée par l'effectif de la population. Ce nombre moyen de cas de cancers dans la population doit être encadré par un intervalle de confiance qui tient compte du caractère probabiliste du fait de contracter un cancer ou non. Néanmoins, un intervalle de confiance réduit ne doit pas faire croire à une grande précision de l'estimation, cet intervalle ne reflétant que l'aspect aléatoire de la maladie, et non l'impact potentiel des méconnaissances et hypothèses nécessaires au cours de la démarche d'évaluation des risques.
- L'impact sanitaire peut également s'exprimer sous la forme d'un pourcentage de la population présente dans la zone d'exposition et qui dépasse des repères de comparaison mis en avant habituellement. Cette pratique doit être encouragée.
- Une analyse d'incertitude doit être conduite le plus souvent possible afin de quantifier, au moins partiellement, l'impact des hypothèses faites au cours de la démarche d'évaluation des risques ou un défaut de connaissances sur différents paramètres.

En procédant à une estimation d'IS, on veillera à bien distinguer ce qui résulte de la situation environnementale ainsi caractérisée, c'est-à-dire l'**excès de cas** de maladie (ou de décès) attribuable à cette situation environnementale, et le *nombre total de cas* actuel (ou futur, selon les contextes) de cette maladie (ou de ces décès) dans la population considérée. En effet, ce nombre total est constitué de la somme des cas *attribuables à la situation*

environnementale étudiée (l'excès) et des cas résultant d'un ensemble d'autres causes, souvent inconnues ou mal appréciées, et qui constituent le « bruit de fond ». Ce n'est que lorsque –situation très exceptionnelle– la maladie (ou cause de décès) particulière en cause est très spécifique et donc aisément discernable, que le nombre total réellement mesurable de cas (aujourd'hui, ou au fil du temps) par un dispositif approprié de surveillance épidémiologique, s'approche de l'impact sanitaire attribuable.

2. RECOMMANDATIONS

Ces conclusions ont amené le GT à proposer différentes pistes pour améliorer l'utilisation et les pratiques d'évaluation quantitative des risques sanitaires.

Concernant l'amélioration des connaissances, le GT recommande que :

- des travaux de recherche sur l'amélioration de la construction de ces ERU toxicologiques soient développés. Une meilleure estimation de la dose initiale, notamment en développant la construction d'une *Benchmark Dose*, l'introduction de données toxicocinétiques et toxicodynamiques pour mieux appréhender notamment la transposition animal-homme, la recherche de la quantification des incertitudes à toutes les étapes de la construction, sont autant de pistes pouvant contribuer au renforcement de la validité des ERU.
- des travaux permettant de documenter la variabilité de l'exposition et de l'ERI soient engagés :
 - des efforts notables doivent être portés sur la connaissance des caractéristiques de la population française, qui ont une influence sur les conditions d'exposition, en distinguant les catégories d'âges et tenant compte des disparités géographiques. L'organisation de ces informations sous forme de fonction de densité de probabilité permettrait d'exprimer les résultats sous forme de distribution dans la population ;
 - lors de l'étape de la caractérisation du risque, soit donnée, chaque fois que possible, la priorité au calcul et à la présentation de la distribution de l'excès de risque individuel au sein de la population ou de sous-groupes de

population plutôt qu'une valeur ponctuelle. Sa connaissance permet notamment d'identifier si une partie de la population est soumise à un risque jugé inacceptable ou encore de révéler l'étendue des valeurs d'excès de risque autour de la moyenne ;

- la prise en compte de la variabilité passe par l'amélioration des méthodes de calcul de l'exposition des populations. A cet effet, les approches probabilistes et possibilistes doivent être développées ;
- la discussion sur les incertitudes accompagne obligatoirement les résultats afin d'estimer l'impact des hypothèses retenues. Ainsi, l'évaluateur des risques sanitaires doit discuter de la plausibilité de ses résultats à chacune étape du calcul ; c'est un des points d'analyse de leur signification.

Concernant l'amélioration de l'encadrement des résultats dans un but d'interprétation, le GT recommande que les informations suivantes soient fournies :

- des éléments de contexte rendus indissociables des résultats bruts, de façon à limiter les risques de transformation des conclusions, à faciliter l'interprétation des résultats et à permettre une mise en perspective des résultats de l'évaluation des risques : effectif de la population étudiée, période d'estimation, ordre de grandeur et facteurs de variations des taux de référence, nombre de cas attendus spontanément sur cette même population sur la même période... ; il s'agit aussi de discuter les résultats de l'étude d'impact en les situant par rapport aux connaissances antérieures.

Ces éléments de contexte ne pourront être développés que si un effort notable est porté sur le développement de la surveillance sanitaire en France : soutien aux registres, extension des systèmes de surveillance à des thématiques actuellement mal couvertes, recherche d'une représentativité à l'échelle du territoire français, de façon à fournir un contexte général à des interrogations localisées, développement de réseaux d'informations, amélioration de l'accessibilité à certaines sources de données (PMSI, RNIAM...) ;

- des éléments d'appréciation internes : présenter une estimation globale mais aussi, lorsque le nombre absolu de cas prédits le justifie, la distribution du risque par

période, par catégorie de population (age, sexe, CSP...), par strate de niveau d'exposition (segmentation) ;

- les limites majeures associées à la démarche d'EQRS : le résultat fourni n'est qu'une prédiction du risque attribuable à une exposition donnée ; rappeler les conditions de calcul, la liste des hypothèses et approximations retenues aux différentes étapes de calcul ;
- une estimation de l'ordre de grandeur des incertitudes associées aux résultats, en ayant recours à des approches telles que l'analyse d'incertitude et de sensibilité, l'étude de la variation des ERI entre différents scénarios « possibles » au sein de la population étudiée, et l'illustration de l'impact de certains choix méthodologiques.

Enfin, le travail de réflexion et d'approfondissement mené dans le cadre de cette saisine a montré, s'il en était encore besoin, la diversité des domaines scientifiques sollicités dans la réalisation d'une EQRS ; elle doit donc être menée dans un cadre d'expertise pluraliste favorisant les discussions critiques des choix méthodologiques et hypothèses lors des étapes de l'EQRS. Elle n'en conduira qu'à mieux comprendre et à mieux transmettre la signification des résultats obtenus. Elle viendra alors se confronter à la dimension des sciences humaines et sociales, absente de cette expertise mais dont l'importance indéniable souligne la nécessité d'un soutien à son développement.

APPROFONDISSEMENTS DES FONDEMENTS

SCIENTIFIQUES DU CALCUL

DE L'IMPACT SANITAIRE

Cette partie de document est structurée selon les chapitres suivants :

- rappel succinct de la démarche d'EQRS et des indicateurs quantifiés de la caractérisation des risques : ERI, QD, % de la population concernée, impact sanitaire ;
- analyse de l'utilité et de la pertinence d'un tel calcul ;
- la relation dose-réponse : le postulat de son acceptation, les méthodes d'élaboration ;
- la validité scientifique du calcul d'impact sanitaire :
 - o la prise en compte de la taille de la population, de sa répartition géographique et de la distribution des expositions ;
 - o la prise en compte des sources d'incertitude et leur expression qualitative et quantitative ;
 - o l'interprétation et la vraisemblance des prédictions.

S'agissant d'un approfondissement des fondements scientifiques de la démarche de l'EQRS et du calcul d'impact sanitaire, le lecteur ne devra pas être étonné de retrouver dans les pages suivantes tout ou partie de paragraphes présents dans la première partie rendue plus accessible pour un lectorat plus large.

I. EQRS ET INDICATEURS DU RISQUE

1. Structure de la démarche d'EQRS

L'évaluation du risque a été formalisée en 1983 par le National Research Council des Etats-Unis [NRC, 1983]. La définition classiquement énoncée est celle qui exprime qu'elle repose sur « *...l'utilisation de faits scientifiques pour définir les effets sur la santé d'une exposition d'individus ou de populations à des matériaux ou à des situations dangereuses* ». Ainsi, la place d'un jugement se fondant sur des convictions est aussi réduite que possible.

Le développement de la démarche s'est effectué en réponse à une demande croissante de disposer d'un cadre méthodologique permettant de rassembler, organiser et discuter les résultats scientifiques du moment afin de dégager les certitudes, les incertitudes et les lacunes et contribuer ainsi à l'éclairage de la décision et de la mise en place de stratégies de gestion du risque. Elle est reconnue aujourd'hui (notamment en France) comme la plus appropriée pour étudier les risques à venir.

Ses deux principes majeurs mis en avant sont la transparence et la cohérence autour de règles définies et donc discutables et réfutables ou améliorables au fur et à mesure que les données scientifiques sont publiées. La transparence consiste à poser et justifier chacune des hypothèses formulées et chacune des séries de critères utilisés au long de la démarche. Elle consiste également à répertorier l'ensemble des références sur lesquelles les raisonnements se sont appuyés et à évaluer la qualité des données disponibles. La cohérence traduit une certaine homogénéité dans les choix opérés tant à un niveau global pour s'assurer que la réponse apportée correspond bien à la question posée qu'à chacune des étapes de la démarche afin que les exigences soient en rapport avec la qualité des connaissances. Par exemple, pour certaines substances, les informations disponibles sont lacunaires ; soit les dangers ne sont pas connus soit il n'y a pas de valeur toxicologique de référence, soit l'exposition ne peut être estimée. Mais ce n'est pas parce que l'on ne connaît pas assez une substance que l'on peut affirmer qu'elle est non toxique et qu'elle n'engendrera pas de risque.

La démarche d'évaluation du risque est conventionnellement structurée en quatre étapes élémentaires :

1. *l'identification des dangers* consiste à répertorier (i) les substances ou agents rejetés dans l'environnement et (ii) les informations sur les dangers (effet sanitaire indésirable) afférents à chacun d'entre eux. Une éventuelle sélection s'appuiera sur un certain nombre de critères tels que la quantité de substance rejetée, ses effets toxiques, la nature des données toxicologiques (animales ou humaines) ;
2. *la sélection des valeurs toxicologiques de référence (VTR)* consiste à rassembler, analyser et éventuellement choisir les valeurs toxicologiques de référence qui seront mises en regard des niveaux d'exposition de la population concernée. Elles sont le lien entre la dose de la substance et l'occurrence de l'effet étudié dans la population. Deux types de VTR sont disponibles : celles établies pour des effets qui surviennent au delà d'un seuil de dose et celles qui traduisent un effet qui apparaît quelle que soit la dose d'exposition. Là encore une éventuelle sélection s'appuiera sur des critères tels que la notoriété de l'organisme qui a élaboré la VTR, l'origine des données animales ou humaines qui ont permis de la construire, la cohérence sur la voie d'exposition et celle sur la durée de l'étude source par rapport à la situation étudiée... ;
3. *l'estimation de l'exposition des populations* conduit à déterminer la dose de polluant qui arrive au contact ou qui pénètre dans l'organisme. Selon la nature du polluant et des effets qu'il engendre, cette estimation s'effectue séparément pour chaque voie d'exposition ou bien de manière combinée. Les paramètres clés de cette détermination sont la fréquence, la durée et l'intensité des contacts entre la population et la substance. La fréquence et la durée caractérisent le temps de contact de l'organisme avec le polluant ; l'intensité représente la concentration du polluant dans les milieux environnementaux. A défaut de mesures faites directement sur les personnes, les doses auxquelles sont exposées les populations sont calculées en s'appuyant sur des scénarios d'exposition réalistes et plausibles tenant compte, autant que faire se peut, des caractéristiques et habitudes locales ;
4. *la caractérisation du risque* combine les informations issues des trois précédentes étapes. Elle établit le calcul du risque encouru pour les substances pour lesquelles un danger et une VTR associée existent et une exposition a été déterminée. S'agissant des effets survenant à partir d'un seuil, le résultat est exprimé sous forme d'un quotient de

danger. Pour les effets sans seuil, quelle que soit la dose, le résultat est un excès de risque individuel.

Actuellement, on considère par convention que les résultats qui peuvent déclencher une action de santé publique –par exemple la mise en place de mesures correctives, de surveillance ou de prise en charge médicale des populations– sont : (i) un quotient de danger supérieur à 1 (l'exposition est supérieure à la VTR) et (ii) un excès de risque individuel supérieur à 10^{-5} pour une vie entière⁵, repère classiquement utilisé par de nombreuses instances nationales et internationales (OMS, FDA...) pour fixer des normes ou des valeurs guides dans le domaine environnemental.

2. Indicateurs de risque

Lorsque, pour un polluant donné, toute l'information toxicologique est disponible et fiable et que la mesure analytique environnementale est possible, permettant la quantification de l'exposition des personnes, alors l'étape de caractérisation des risques permet d'estimer plusieurs indicateurs de risque éclairant la dimension sanitaire de la situation étudiée. Certains sont calculés dans tous les cas, d'autres sont moins courants mais méritent d'être signalés car leur intérêt est manifeste et méritent d'être développés et utilisés plus largement. Ainsi on distingue :

- le quotient de danger (QD)⁶ : il correspond au ratio entre le niveau d'exposition et la valeur toxicologique de référence. Il n'exprime pas une probabilité de survenue et est donc plutôt d'ordre qualitatif. Par exemple, on dira que l'exposition des personnes est supérieure d'un facteur 2 par rapport à la valeur toxicologique de référence ou bien que le niveau d'exposition représente un centième de la VTR ;
- l'excès de risque individuel (ERI) : il représente la probabilité de survenue d'une pathologie pour les individus exposés, compte tenu du scénario construit. On parle d'excès de risque car cette probabilité est liée à l'exposition au polluant considéré et s'ajoute au risque de base présent dans la population Il est très généralement spécifique à un polluant et une voie d'exposition ;

⁵ Aux Pays-Bas, la politique environnementale s'est fixée explicitement comme objectif de limiter le risque individuel de décéder du fait d'une pollution environnemental en deçà de 10^{-6} par an (Dealing with risks, RIVM, 1989).

- l'excès de risque individuel cumulé : il résulte de l'addition des probabilités de survenue de cancer de même nature conséquence de l'exposition à différents polluants, quelles que soient leurs voies d'exposition respectives.

A partir de ces trois premiers indicateurs retrouvés dans toutes les évaluations quantitatives des risques sanitaires, il est possible d'en construire d'autres en s'appuyant sur la connaissance de la taille de la population et de sa répartition spatiale dans la zone d'exposition. Ainsi, on distingue :

- le pourcentage de la population dont le quotient de danger ou l'excès de risque individuel dépasse certains seuils conventionnels, notamment les seuils habituellement utilisés comme repères (1 pour les QD ; 10^{-5} pour les ERI). Il permet ainsi de comprendre l'ampleur de la population concernée permettant d'aider au dimensionnement de l'action de santé publique ;
- l'excès d'impact sanitaire⁷ qui correspond au nombre en excès de cas attendus dans la population exposée aux polluants incriminés. Actuellement, ce calcul ne peut être effectué que pour les polluants présentant une relation dose-réponse sans seuil car il résulte du produit d'une probabilité (ERI) par la taille de la population concernée. Lorsque les données sont disponibles, ces cas s'additionnent avec les cas de la pathologie concernée qui seraient apparus dans cette même population en dehors de toute exposition au polluant considéré.

A l'heure actuelle, ces indicateurs sont souvent exprimés par une valeur numérique unique ; il s'agit d'une approche déterministe. Parfois, plusieurs scénarios d'exposition permettent de proposer un encadrement des risques encourus, première approche sommaire de la connaissance de la distribution du risque dans la population concernée. Les réflexions et les travaux s'intensifient pour mieux prendre en compte cette dimension probabiliste dans la caractérisation du risque tant à travers la quantification de l'exposition que la prise en compte des incertitudes dans l'élaboration des VTR. Elle implique de disposer de données complémentaires comme par exemple les fréquences de distribution de variables humaines d'exposition au sein de la population. Cette avancée est largement attendue car nombre

⁶ Selon les rapports, on trouvera également les appellations : ratio de danger ; indice de danger ; indice de risque ; quotient de risque.

d'incompréhensions proviennent de ces résultats déterministes qui laissent croire à une précision ou une exactitude de la prédiction.

3. Principales incertitudes en EQRS

Chaque étape de cette démarche est sujette à des incertitudes spécifiques [Hubert, 2003]. L'identification des dangers est une démarche qualitative qui est initiée par un inventaire des différents produits susceptibles de provoquer des nuisances d'ordre sanitaire. A ce stade, les incertitudes sont liées au défaut d'information et aux controverses scientifiques. La quantification de l'exposition est entachée d'incertitudes, conséquences des connaissances acquises sur chacun des paramètres de l'équation. Par exemple, si l'exposition est estimée par la mesure de concentrations dans le milieu d'exposition, alors l'estimation est entachée d'une incertitude qui est liée notamment à l'erreur de mesure et à la variabilité temporelle et/ou spatiale des concentrations dans le milieu d'exposition. Si cette exposition est estimée par modélisation, alors toute l'incertitude inhérente à cette approche entre en jeu ; on peut évoquer comme source d'incertitude et sans être exhaustif :

- le modèle conceptuel (conceptualisation de scénarios et de mécanismes pouvant aboutir à l'apparition de concentrations en polluants dans les milieux d'exposition) ;
- les mécanismes qui influencent le devenir et le transfert des polluants ;
- les valeurs des paramètres qui permettent de quantifier ces mécanismes.

Mais l'étape qui génère l'incertitude la plus difficile à appréhender est sans doute celle de la construction des relations dose-réponse, étape initiale de l'établissement des valeurs toxicologiques de référence (VTR). Il est rappelé que pour le cas des produits cancérigènes sans effet de seuil, ces VTR sont considérées comme étant des probabilités de survenue de cancer excédentaire par unité de dose. Cette étape fait en effet appel à un certain nombre d'opérations, qu'Hubert (2003) regroupe sous le terme d'*inférences* :

⁷ Il est également appelé excès de risque collectif. Or le risque est une notion de probabilité. De ce fait, les différents membres du GT déconseillent l'utilisation du terme « excès de risque collectif » pour désigner un nombre de cas en excès.

- l'extrapolation : en général linéaire des fortes doses (domaine où on peut observer des effets) vers les faibles doses (domaine correspondant au niveau d'exposition concerné) ;
- la transposition : notamment l'utilisation des résultats issus d'expérimentations animales pour prédire des effets pour l'homme ;
- l'analogie : par exemple l'utilisation de relations dose-réponse obtenues à partir d'expérimentations sur l'exposition par voie orale pour prédire des réponses pour une exposition par inhalation.

Ces incertitudes ont ceci de particulier qu'elles ne peuvent généralement pas être quantifiées dans l'état actuel des connaissances. Dès lors, le professionnel du risque sanitaire a le choix entre deux options : s'interdire de quantifier le risque ou alors « assumer » ces inférences et utiliser la VTR qui lui paraît être la mieux adaptée. C'est cette seconde option qui est généralement choisie, étant considérée comme mieux à même d'alimenter un processus décisionnel et de discussion.

Dernière étape de l'EQRS, la caractérisation du risque, ce dernier étant défini ici comme une « éventualité » d'apparition d'effet indésirable. Pour les produits cancérogènes sans effet de seuil, la quantification du risque consiste à mettre en relation, pour les différentes voies d'exposition identifiées, les VTR et les doses d'exposition, pour arriver à une prédiction sur l'apparition de cancers au sein d'une population exposée. Les incertitudes inhérentes à cette étape concernent, outre les modèles conceptuels utilisés pour estimer les doses pour les voies d'exposition considérées, les valeurs numériques des facteurs d'exposition qui influencent les résultats des calculs de dose (facteur d'ingestion, fréquence et durée d'exposition, poids corporel, etc...).

Toutes ces incertitudes ne peuvent cependant pas être appréhendées de la même manière. Il est difficile à l'heure actuelle de prendre en compte l'incertitude relative aux inférences évoquées pour les VTR alors que celle relative aux différents facteurs d'exposition peut généralement être appréhendée, par des méthodes plus ou moins complexes, et par conséquent propagée dans l'estimation de la prédiction.

4. Pratiques proposées dans quelques pays

L'ensemble des indicateurs étant à disposition des acteurs, il convient maintenant d'observer les pratiques et les recommandations formulées par différentes instances nationales et internationales.

4.1. Au niveau international

Au plan international, les rapports consultés s'arrêtent principalement au calcul du risque et ne vont pas jusqu'à l'estimation de l'impact sanitaire, en terme de nombre de cas. C'est notamment le cas au Canada et au Royaume-Uni. Pour les autres instances, même sur un plan théorique, les documents n'accordent qu'une faible place à cette partie.

Cependant, l'extension du domaine d'application de la démarche d'évaluation quantitative des risques sanitaires pour estimer l'impact d'expositions passées ou actuelles d'une population riveraine d'une situation géographique spécifique conduit à une évolution des opinions sur la nature du résultat final. Cette opposition peut s'illustrer par la discussion d'experts de l'US-EPA, rapporteurs d'un rapport d'EQRS sur le site de Hudson River publié en mai 2004 [Eastern Research group, 2004].

Certains experts revendiquent que les risques calculés dans le cadre d'une évaluation de risques pour la santé humaine ne se fondent pas sur la taille de la population exposée. C'est la raison pour laquelle il est défini des seuils de risques acceptables, en particulier par l'US-EPA. Ce souhait légitime de fixer des seuils d'acceptabilité équivalents quelle que soit la population exposée permet d'exiger le même niveau de risque quelle que soit la situation. Pour d'autres, en revanche, d'un point de vue scientifique, toutes les données disponibles devraient être prises en compte, et pas uniquement le seuil d'acceptabilité. Il paraît nécessaire de contrôler la réalité des calculs d'excès de risque en interprétant les valeurs de risque en regard de l'effectif de population exposée. Par exemple, si un risque de cancer de 10^{-4} est évalué pour une population exposée dont la taille est inférieure à 10 000 habitants, alors le calcul conduit à un nombre de cas de cancers en excès inférieur à 1. Toutefois, cela ne signifie pas que la probabilité d'observer un cas est nulle.

D'autres documents indiquent également que la mise en regard de la taille de la population potentiellement exposée et du risque individuel est souhaitée. Il paraît clair pour la commission européenne, ainsi qu'aux Etats-Unis, que la taille et les données

démographiques de la population exposée doivent être déterminées [RAGS ; European Commission]. C'est également la position du gouvernement anglais qui mentionne dans le chapitre sur la caractérisation du risque, que si l'évaluation initiale a montré des niveaux de risque inacceptables, la caractérisation du risque peut être développée plus avant en identifiant quels groupes au sein de la population sont susceptibles d'être affectés, et combien parmi ces populations sont susceptibles d'être affectées, et quels sont les types d'effets. Ce dernier point reste cependant ambigu et peut s'interpréter soit comme un nombre de cas soit, et c'est ce qui semble être vraisemblable, comme un pourcentage de la population dont l'exposition dépasse un seuil défini [Institute for Environment and Health, 1999].

Pour l'OMS, l'évaluation de risque quantitative pour des cancérigènes est bien établie, bien que la procédure soit controversée [OMS, 1999, 2000]. Conformément à l'hypothèse consistant à extrapoler les hautes doses vers les basses doses par un modèle linéaire, le risque de cancer pour des individus peut être évalué directement de l'exposition ou la distribution de dose et le nombre moyen de cas de cancer en excès attribuable à la situation dans la population exposée peut d'habitude être estimé en multipliant la dose moyenne par le nombre total de personnes exposées et par le facteur de pente de la relation dose-réponse. Cependant, ce calcul prendra son intérêt pour des expositions problématiques dont le risque individuel se situe au dessus d'un certain seuil : risque de développer un cancer de un sur 10^5 ou 10^6 individus pendant une durée de vie entière.

Pour l'US-EPA, le nombre de cas correspondant à une projection probabiliste de l'étendue de l'occurrence d'un effet dans la population fait partie des descripteurs proposés [US-EPA , 1992, 1995]. Ce calcul est issu du nombre de cas calculé, en théorie, en sommant tous les risques individuels au sein de la population. Une méthode alternative consiste à multiplier la moyenne arithmétique de la dose par le *Slope Factor* et la taille de la population. Toutefois, ce calcul doit être réalisé avec prudence et sous certaines conditions : (i) le risque varie linéairement avec la dose et (ii) absence de seuil de dose en dessous duquel il n'y a pas d'effets. L'EPA souligne que cet indicateur ne doit cependant pas être confondu avec une prédiction réelle du nombre de cas dans la population. Cet indicateur sert plus à exprimer le risque de manière « compréhensible » plutôt qu'à correspondre à un « nombre de cas ». Notamment parce que la plupart des VTR pour les composés cancérigènes correspondant elles-mêmes à des limites supérieures de pente, le résultat du nombre de cas est aussi une limite supérieure.

Dans un rapport plus récent de l'EPA, la prudence quant à la prédiction des cas est moins appuyée car l'indicateur peut inclure l'estimation du nombre attendu d'individus affectés pendant une période spécifique [US-EPA, 1998]. Cependant, dans la phase caractérisation du risque, il est recommandé d'approximer l'impact en multipliant le risque individuel moyen par la taille de la population. Les auteurs indiquent que ceci produit une estimation de la borne supérieure du nombre probabiliste de cas de cancers dans la population d'intérêt. Ceci n'est pas la même chose que la prévision « actuarielle » de cas, prévision statistique à partir d'un grand nombre de données empiriques.

4.2. Au niveau national

Les guides français de la démarche de l'évaluation quantitative du risque sanitaire mentionnent l'excès de cas comme le calcul d'un produit entre un effectif de population et l'excès de risque individuel calculé.

Le référentiel publié par l'INERIS [2003a] qui se rapporte aux évaluations des risques sanitaires dans le cadre des études d'impact des installations classées aborde la question de la façon suivante : « *Le produit de l'excès de risque individuel par l'effectif de la population qui est soumise à ce risque est appelé impact ou excès de risque collectif. Il fournit une estimation du nombre de pathologies en excès, susceptibles de se déclarer au cours de la vie de cette population.* »

Le guide pour l'évaluation du risque sanitaire dans le cadre de l'étude d'impact d'une UIOM [ASTEE, 2003], plus spécifique puisqu'il s'applique à un seul type d'installation, présente le calcul de l'impact sanitaire de la manière suivante : « *En fonction du contexte local il peut aussi être déterminé un excès de risque collectif (ERC⁸) pour une zone considérée qui est le produit de l'ERI par l'effectif de la population de la zone considérée.[...] On peut également calculer un impact annuel en divisant ERC par 70.* ». Il est mentionné à propos des scénarios d'exposition : « *Selon le contexte local, soit on utilisera la valeur maximale des concentrations déterminées sur la zone d'étude, soit on travaillera par mailles et/ou valeurs médianes.* ». Ce guide évoque aussi la possibilité de calculer un ERC ou IS à partir de la somme des ERI de chaque polluant mesuré.

⁸ Ce terme correspond à l'impact sanitaire (IS) préféré par les auteurs du présent rapport car le terme risque représente une probabilité ce que n'est pas un nombre de cas.

Enfin, l'excès de risque collectif (ou impact sanitaire) est mentionné également dans une annexe sur la méthode d'ERS du « Guide pour l'analyse du volet sanitaire des études d'impact » publié en 2000 par l'Institut de Veille Sanitaire : « *Pour les effets cancérigènes et mutagènes, l'évaluation des risques est véritablement quantitative. La probabilité d'occurrence du cancer pour la vie entière des sujets exposés, qui vient s'ajouter au risque de base non lié à cette exposition, est appelée excès de risque individuel (ERI) ... Le produit de ce risque par l'effectif (n) de la population qui lui est soumise fournit l'excès de risque collectif (ERC), aussi appelé « impact ». Il représente une estimation du nombre de cancers en excès, lié à l'exposition étudiée, qui devrait survenir au cours de la vie de ce groupe d'individus. »*

On s'aperçoit au final que la signification du calcul n'est pas ou peu évoquée et que si son utilité est implicitement exprimée, sa pertinence et les indications de son utilisation ne sont pas développées. On note toutefois que la notion de cas est évoquée de manière plus prudente dans les rapports internationaux.

II. UTILITE, PERTINENCE, ET INDICATIONS D'UN CALCUL D'IMPACT EN POPULATION

1. Utilité

Parmi l'ensemble des indicateurs, l'impact sanitaire ou excès de cas dans la population est celui qui pose le plus d'interrogations car il traduit en termes plus concrets les résultats exprimés préalablement sous forme de probabilité. Cette estimation répond à différentes attentes selon les publics auxquels elle est destinée. Ainsi, elle permet :

- une appréciation claire de l'ampleur du phénomène analysé ;
- une communication plus compréhensible auprès des décideurs et du public⁹ ; une probabilité restant une notion très abstraite ;
- des actions de prévention mieux dimensionnées.

L'utilité n'est donc plus à démontrer. Encore faut-il analyser la pertinence qu'il y a à effectuer ce calcul. Est-il indispensable dans tous les cas ou bien doit-on le conserver pour des situations particulières ?

2. Pertinence

La **pertinence** d'une évaluation de l'impact sanitaire en population d'une pollution donnée peut être examinée au regard des critères de Santé Publique, d'intérêt opérationnel pour la prise de décision locale et d'attente sociale.

Les activités polluantes peuvent avoir un impact plus ou moins important sur la santé d'une population qui dépend à la fois de la gravité ou fréquence de l'effet au niveau de pollution couramment observé, et du nombre de personnes exposées à cette pollution. Une évaluation d'impact sanitaire sera d'autant plus pertinente que l'impact supposé est non

⁹ Attention, le calcul d'un nombre de cas donne souvent un chiffre unique ; or le nombre de cas de cancers en excès est intrinsèquement une variable aléatoire. La communication semble plus aisée bien que la complexité reste la même.

négligeable. Sa quantification peut revêtir un intérêt opérationnel plus ou moins grand pour une meilleure information du public ou pour une prise de décision (ce qui suppose une possibilité d'action) à un niveau local ou national ou supra-national. Ainsi par exemple, une région peut se distinguer des autres par la qualité de son environnement, du fait du climat ou des activités exercées. Une différence par rapport au reste du territoire national peut rendre utile une action et donc la pertinence d'une évaluation d'impact sanitaire à un niveau local.

Le public a des attentes en matière d'information sur la qualité de son environnement, de plus en plus perçu comme pouvant avoir une influence sur sa santé. Cette attention croissante et légitime n'a pas la même intensité selon le type de pollution considéré. Le regard porté par le public sur l'acuité d'un problème peut également être différent de celui des professionnels de santé (individuelle ou publique), qui doivent cependant en tenir compte et apporter des éléments de réponses aux questions de la population. Ce qui motive la mobilisation des populations concernées reste à ce jour peu clair. Il semble néanmoins qu'elle est sous-tendue par la possibilité d'ouvrir une demande de réparation au plan judiciaire, et implique donc une définition d'éventuelles responsabilités (cf. les crises sanitaires nationales récentes). Il s'agit d'une demande sociale forte et croissante au cours de la dernière décennie et rien ne permet de prévoir que ce mouvement va décliner. Elle se traduit souvent sous la forme d'une demande d'étude épidémiologique ou d'EQRS.

D'usage relativement courant en épidémiologie, l'expression des résultats en nombre de cas est plus rare en évaluation des risques sanitaires. Une évaluation d'impact sanitaire en population, exprimé en nombre de cas attendus en excès, peut permettre en principe d'apporter des éléments d'information ou d'aide à la décision dans les cas listés ci-après. A contrario, l'expression des résultats sous la forme d'un nombre de cas n'est pas utile en l'absence d'un des objectifs ci-dessous.

NB : l'expression des résultats sous la forme d'un nombre de cas en population générale n'est pas adaptée s'il existe une notion de groupe « à risque », parce qu'il est notablement plus exposé ou plus sensible (cas des effets tératogènes) à un polluant. Il faudrait alors réaliser une évaluation d'impact sanitaire spécifique à ce groupe et non pas en population générale afin de ne pas considérer un ERI égal pour tous quelle que soit sa sensibilité.

NB : le cas particulier, et rare en santé environnementale, des pathologies spécifiques, correspondant à un agent causal unique, où le nombre de cas modélisé, comparé au

nombre de cas observé aurait un intérêt en terme de validation de modèles, n'est pas abordé ici.

3. Indications d'un calcul d'impact

3.1. Pour examiner la nécessité d'une action de prévention

Un des critères d'action est la réduction d'un impact sanitaire jugé important au niveau d'une population (principe d'efficacité : on cherche à agir sur les déterminants les plus importants de la santé d'une population) ou alors d'un risque important pour une fraction de cette population (notion d'équité, on cherche à ne pas surexposer des groupes d'individus). Les actions peuvent être, par exemple, une réduction des expositions et/ou des émissions.

Un autre aspect de la pertinence d'une action de prévention est son efficience. Un des volets est la « rentabilité » de la mesure. Les économistes ont alors besoin de mettre en regard du coût, un bénéfice pour conduire des études coûts/bénéfice. L'expression des résultats en termes de nombre de cas permet ensuite de calculer les coûts directs et indirects d'une exposition. Cela contribue à répondre par exemple à la question « combien dépenser pour améliorer la qualité de l'air ? ». La découverte de l'existence de risques sans seuil (au niveau populationnel) a rendu nécessaire cette approche économique. En effet, auparavant, l'existence supposée d'un seuil d'action pour les polluants atmosphériques rendait superflue l'analyse coûts/bénéfices d'une amélioration de la qualité de l'air. Les seuils de qualité étaient édictées de façon à ce que les expositions restent en deçà de la dose entraînant un effet [Rabl, 2001].

Exemples pour des effets cancérigènes

Ainsi en 1996, les ministères chargés du travail et de la santé ont demandé à l'INSERM une expertise collective sur l'amiante, dans une optique de prise de décision quant à l'utilisation de cette classe de composés cancérigènes. Les auteurs ont estimé l'incidence attendue pour chaque circonstance d'exposition ainsi que le nombre de cas total attendu en fonction des expositions actuelles en France (en l'occurrence 1950 cas annuels) [INSERM, 1997].

L'expertise collective de l'INSERM sur les dioxines a estimé au niveau national l'impact des niveaux d'exposition actuelle à cette famille de composés tout au long d'une vie, d'une part

sous l'hypothèse d'une action cancérigène à seuil retenue par la plupart des comités d'experts internationaux (l'impact est nul sauf cas hypothétique de surexposition massive) et d'autre part sous l'hypothèse sans seuil d'action que retient l'US-EPA (le nombre de décès par cancer peut atteindre plusieurs milliers par an). Cette expertise souligne qu'en raison d'une production naturelle de ces composés, il existe un bruit de fond (toutefois difficilement quantifiable ici, contrairement aux rayonnements ionisants, où la part naturelle due à ces rayonnements est mieux connue) responsable de la survenue d'un certain nombre de cas de cancer dans l'hypothèse de cancérigénité sans seuil. Cet exemple illustre l'intérêt, en matière de politique de prévention, de distinguer, lorsque cela est pertinent et faisable, nombre de cas attribuables et nombre de cas évitables.

Un autre exemple est l'expertise SFSP sur l'incinération des déchets [SFSP, 1999]. La Société Française de Santé Publique a, par une démarche d'évaluation des risques, estimé un impact approximatif par incinérateur, en le considérant placé au centre de l'agglomération et en faisant des hypothèses sur la consommation de produits locaux, contaminés par ses rejets atmosphériques. Les auteurs ont ensuite sommé ces impacts locaux, en considérant que les approximations (sur ou sous estimation du risque pour un incinérateur donné) se compensent pour le calcul d'un risque moyen national. Ce type de résultats (plus guère d'actualité aujourd'hui compte tenu de la fermeture de plusieurs incinérateurs de faible capacité et des travaux de réduction des émissions, notamment de dioxines) permettent de simuler l'impact d'une décision réglementaire (réduction des émissions) sur un nombre important de sites.

Exemples pour des effets non cancérigènes

Les auteurs de l'expertise collective de l'INSERM sur le plomb [INSERM, 1999], outre la quantification du risque, exprimée sous forme d'un niveau d'exposition par rapport à la DJA (Dose Journalière Admissible) pour des scénarios d'exposition contrastés (urbain, rural, industriel), ont modélisé l'impact des expositions au plomb en terme de nombre de cas. En l'occurrence, l'impact a été mesuré sur le retard mental des enfants, à partir :

- de différentes hypothèses sur l'existence ou non d'un seuil et son niveau ;
- de la distribution des plombémies observées dans un échantillon de population française.

Leurs estimations (de 1 120 à 14 283 cas de $QI < 70$ selon l'existence et le niveau d'un seuil d'action) ont été produites dans une optique d'aide à la réflexion en matière de maîtrise des risques. La conséquence pratique en termes de gestion est que l'inexistence de seuil ne doit pas confiner la stratégie à l'évitement des seuls niveaux élevés d'exposition.

3.2. Pour sensibiliser à l'importance d'un problème

L'expression des résultats d'une évaluation des risques sanitaires en nombre de cas peut permettre de sensibiliser une population (ou des professionnels de santé) à l'importance d'un problème. A titre d'illustration, l'étude conduite en Bretagne par l'IPSN (devenu l'IRSN) dans le cadre du Plan Régional de la Qualité de l'Air (PRQA) concernant l'impact de l'exposition au radon présent dans les habitations est développée [Pirard, 2000]. Dans cette étude, l'objectif du demandeur (la DRASS de Bretagne) était de sensibiliser population et professionnels de santé publique à l'importance de cette exposition spécifiquement régionale. En effet, ce facteur de risque n'était pas réellement pris au sérieux du fait de son caractère naturel et de la modestie des risques relatifs, au regard d'un autre facteur de risque plus important : le tabagisme. Par ailleurs, la réglementation introduisait des seuils d'action, qui étaient souvent perçus comme des seuils d'innocuité, et ne concernaient qu'un nombre limité de logements. L'indicateur de gravité de la situation était alors la proportion de bâtiments dont l'activité radioactive volumique était supérieure aux seuils. L'étude IPSN a permis, en estimant le nombre de décès annuels (attribuables au radon sur la région) à près de 200, d'illustrer le fait que malgré des risques relatifs faibles, la prévalence de l'exposition peut conduire à des impacts importants.

3.3. Pour définir une stratégie d'action

La stratégie d'action dépend de la distribution du risque dans la population, dépendante elle-même de la distribution des expositions d'une part, et de la relation dose-réponse estimée d'autre part. Dans le cas d'effets déterministes, l'impact sanitaire est lié à l'effectif concerné par des quotients de danger supérieurs à 1, donc aux expositions au-delà de la dose ou concentration admissible.

Pour les effets probabilistes, les relations dose-réponse étant en principe sans seuil, l'impact dépend de la distribution de l'ensemble des niveaux d'exposition. Dans le cas, fréquent,

d'une distribution lognormale¹⁰ des expositions, les niveaux faibles et modérés peuvent alors peser sur l'impact car ils concernent une large part de la population. Ainsi, selon les formes de la répartition des expositions et de la relation dose-réponse, l'impact peut être dû aux niveaux modérés ou élevés d'exposition. Dès lors, pour établir la stratégie de gestion, il faut combiner ces deux types d'information. L'expression du résultat en terme d'impact permet de stratifier celui-ci selon le niveau d'exposition.

L'étude IPSN sur le radon en Bretagne [Pirard, 2000], en indiquant la répartition de cet impact selon les niveaux d'activité volumique, montre que les niveaux d'exposition les plus forts n'étaient responsables, du fait de leur rareté (la distribution des expositions est Lognormale) et d'une relation dose-réponse sans seuil, que d'une fraction limitée des décès attribuables. En termes de gestion, l'action est donc légitimée, et à décliner en deux objectifs :

- repérer, pour les traiter, les logements les plus exposés ;
- informer de manière large la population pour faire prendre des mesures correctives (aération, ventilation...) à un grand nombre de personnes.

Un autre exemple est celui de la pollution atmosphérique urbaine avec des niveaux d'exposition qui, à l'échelle d'une agglomération, varient dans le temps. Les épisodes de plus forte pollution (« les épisodes »), liés à la météo monopolisent souvent le débat sur la pollution atmosphérique. Mais si les jours de « forte » pollution sont ceux dont l'impact journalier est le plus important, leur faible fréquence leur fait jouer un rôle limité si l'on observe les conséquences d'une dégradation de la qualité de l'air sur une année entière. Ainsi, en prenant, par exemple à Caen, comme indicateur de pollution l'O₃ (ozone), on s'aperçoit que les niveaux supérieurs à l'objectif de qualité de 120 µg/m³ ne sont associés qu'à 5 % de l'impact total sur la mortalité, lequel est donc dû à 95 % aux teneurs respectant l'objectif de qualité [Glorennec, 2002]. En pratique, cela justifie une politique de réduction globale des niveaux chroniques de pollution. En effet, une gestion des risques qui ne viserait

¹⁰ On dit d'un paramètre qu'il admet une distribution lognormale si le log de ce paramètre admet une distribution normale. Des distributions lognormales apparaissent pour des paramètres qui couvrent plusieurs ordres de grandeurs de valeurs et qui se caractérisent par l'existence d'une majorité de faibles valeurs et une minorité de fortes valeurs.

qu'à éviter les dépassements de seuils réglementaires n'aurait qu'un impact marginal en termes de bénéfices sur la santé publique¹¹.

Un autre apport de l'expression du résultat d'évaluation des risques sanitaires en termes de nombre de cas est d'établir des priorités d'intervention par un indice intégrant risque et population si un arbitrage est nécessaire en termes d'allocations de ressources (ex : gestion d'un grand nombre de sols pollués).

3.4. Pour examiner la pertinence d'une surveillance, d'un dépistage, d'une prise en charge médicale

Lorsqu'une exposition a eu lieu, mais que ses effets ne sont pas connus, parce que, par exemple, des produits cancérigènes peuvent occasionner des effets retardés, on peut songer à mettre en place (et dimensionner) une surveillance, un dépistage, une prise en charge de la population exposée.

Ces actions peuvent cependant ne pas être efficaces si le nombre de cas en excès attendu est faible. Ainsi, après le naufrage du pétrolier Erika, a été évoqué un suivi des personnes ayant nettoyé les plages souillées par les hydrocarbures. Du fait d'une latence de plusieurs années entre l'exposition et l'effet potentiel pour ces substances cancérigènes, une évaluation du nombre de cas attendu a permis de ne pas mettre en œuvre un suivi lourd et non justifié au regard du risque attendu. En conclusion de son rapport [InVS, 2000b], l'InVS indique ainsi : « *compte tenu de la faiblesse de l'excès de risque collectif attendu selon l'évaluation du RIVM (0,2 cas de carcinomes cutanés pour 4 000 personnes exposées suivies pendant 30 ans), et au regard de la fréquence élevée de carcinomes cutanés attendue indépendamment de l'exposition au fioul de l'ERIKA (au moins 96 cas de carcinomes cutanés pour 4 000 personnes suivies pendant 30 ans) (excès de risque qui correspondrait à un rapport d'incidence de 1,002), aucun suivi épidémiologique, même s'il portait sur la cohorte reconstituée exhaustivement de toutes les personnes étant intervenues pour nettoyer les oiseaux ou les sites pollués par la marée noire, ne serait assez puissante pour pouvoir différencier le nombre de cancers en excès liés à l'exposition au fioul, de l'ensemble des cancers cutanés qui surviendraient en dehors de cette exposition.* ». Cet

¹¹ On notera de plus que cette approche d'évaluation d'impact sanitaire ne porte que sur les effets à court terme de la pollution atmosphérique et donne une mesure inexacte des effets liés à une exposition chronique.

exemple illustre le caractère plus « parlant » pour un décideur d'une estimation sous forme de nombre de cas.

3.5. Pour documenter la pertinence, et éventuellement le dimensionnement, d'une étude épidémiologique

Lorsque la population réclame une étude épidémiologique, l'évaluation des risques sanitaires peut permettre, en exprimant le résultat en nombre de cas en excès, de fournir des critères décisionnels et facilement compréhensibles, afin d'argumenter, le cas échéant, la non-pertinence d'une étude épidémiologique. Ce fut le cas à Angers [Glorennec, 2001].

Dans le cas d'une telle attente sociale, les termes de l'alternative sont les suivants : ou bien mobiliser des moyens qui peuvent être importants au sein du système de santé publique pour conduire effectivement une étude épidémiologique dont il est clair qu'elle ne pourra pas toujours répondre à la question posée, celle de la quantification d'un impact sanitaire faible ; ou bien mener une évaluation des risques sanitaires à son terme pour asseoir la réflexion sur la pertinence voire la faisabilité d'une étude épidémiologique.

Cette analyse fut mise en œuvre pour apprécier les conséquences sanitaires de l'accident de Tchernobyl en France [Verger, 2000]. Le nombre de cas, établi par évaluation des risques sanitaires, a permis de discuter la pertinence et la faisabilité de différentes approches épidémiologiques.

Remarque : il est bien évident que l'évaluation des risques sanitaires ne permet pas de se substituer à l'épidémiologie pour la mise en évidence d'une association entre un effet et un facteur de risque.

3.6. Pour répondre à la demande sociale si elle est exprimée en termes d'impact

Ce peut être par exemple le cas de la survenue d'agrégats spatio-temporels de cas de maladie, en général rares. La population remarque un nombre de cas supérieur à la « normale », qu'elle met en lien avec un facteur de risque local de la maladie. Du fait de la multiplicité des facteurs de risque, il est en effet rare qu'il n'y ait pas localement de facteur de risque potentiel. La question est alors de savoir si l'excès de cas observé peut être dû à la présence du facteur de risque. Une possibilité est de tester l'hypothèse d'une différence

d'exposition au facteur de risque entre les cas et des témoins (étude épidémiologique) ; l'écueil fréquemment rencontré est la rareté de la maladie et donc la faiblesse des effectifs et le manque de puissance et de robustesse des résultats (un seul cas peut tout changer, c'est à dire rendre significatif ou non l'excès). L'alternative est de modéliser, par évaluation des risques sanitaires, l'excès de cas attendu de l'exposition au facteur de risque (ex. de l'étude radio-écologique Nord-Cotentin).

3.7. Pour exprimer le résultat sous « une forme permettant le contradictoire »

Dans le cas particulier des évaluations des risques dans les études d'impact, et quand l'évaluation quantitative des risques peut être menée à son terme, les résultats sont exprimés : en excès de risque individuel, en risque individuel cumulé ou encore en nombre de cas (dans la population exposée). Selon la position « sociétale » occupée par le rédacteur du dossier ou son lecteur, il pourrait vouloir privilégier l'une ou l'autre de ces expressions. Par exemple, si le demandeur de l'autorisation est un industriel, son souci de limiter les surcoûts de dépollution de sa future installation le conduira probablement à préférer afficher les résultats de l'évaluation des risques sanitaires sous la forme de nombre de cas attribuables, surtout si la population présente et future autour de son site est de petite taille. Au contraire, une association regroupant les quelques 50 riverains d'un site en projet voudra probablement voir privilégié le calcul d'un risque cumulé individuel. C'est pourquoi, si les indications mentionnées ci-dessus sont particulièrement importantes à garder à l'esprit, il pourrait cependant être intéressant de proposer comme ligne de conduite dans les dossiers d'impact un affichage de toutes les formes possibles d'expression des résultats des calculs de l'évaluation des risques sanitaires, en exigeant qu'elles soient toutes discutées au niveau des conclusions.

III. RELATION DOSE-REPONSE

1. Postulat d'une relation dose-réponse dans le domaine non observé

Les moyens actuels utilisés pour la mise en évidence d'effets toxiques dans des populations humaines exposées faiblement et à long terme ne permettent pas de mettre en évidence la présence ou l'absence d'un seuil. En revanche, en toxicologie, l'utilisation de doses fortes chez l'animal conduit souvent à mettre en évidence un seuil de toxicité si on se limite à l'observation des données expérimentales. L'hypothèse d'absence de seuil pour des faibles doses, qui ne sont en réalité pas testées, est théorique et ne peut être vérifiée. Elle est fondée sur les hypothèses issues des mécanismes d'action biologiques des substances cancérigènes génotoxiques.

La question pivot de la saisine de la DGS est donc celle de l'acceptation de la théorie qui admet que des expositions faibles à des agents génotoxiques sont associées à un risque de survenue d'effets délétères. Sous cette hypothèse, la relation dose-réponse (RDR) des effets génotoxiques cancérigènes utilisée en évaluation quantitative du risque sanitaire (EQRS) est le plus souvent extrapolée du domaine observable (fortes doses et risques de l'ordre du pourcentage) vers le domaine d'intérêt en santé environnementale (faibles doses et risques inférieurs au pourcentage), et parfois transposée de l'animal à l'homme, ou de groupes particuliers à la population générale. Les hypothèses et les résultats de la modélisation haute dose – basse dose et des transpositions ne sont en général pas vérifiables. En plus de la variabilité biologique et environnementale des phénomènes pris en compte, l'incertitude du modèle de risque sanitaire s'enrichit ainsi des défauts de connaissance scientifique et des inférences choisies pour les contourner. L'évaluation prédictive de l'impact sanitaire d'une exposition aux polluants cancérigènes de l'environnement est donc pour l'essentiel théorique, mais elle est actuellement la seule capable de fournir une prédiction quantifiée d'un excès d'incidence ou de cas de maladie, et de l'incertitude qui lui est associée. C'est pourquoi elle est pratiquée et développée par de nombreuses agences nationales (US-EPA, RIVM par exemple) et internationales (OMS).

La compréhension de l'enjeu de l'acceptation de ce postulat nécessite de décrire, même succinctement, les méthodes d'élaboration des VTR et notamment des ERU. C'est dans un

second temps (chapitre suivant) que seront repris les éléments qui ont une importance dans la validité scientifique du calcul d'impact.

2. Éléments concernant l'étape d'identification des dangers et l'élaboration des VTR

La construction des VTR sera en pratique différente selon que l'on considère un seuil de toxicité ou non. Pour les effets cancérigènes génotoxiques, habituellement considérés comme n'ayant pas de seuil de toxicité, c'est un excès de risque unitaire (ERU) qui est construit. Comprendre le fondement de cette hypothèse nécessite de décrire les phénomènes impliqués dans les cancers. L'objet de ce chapitre est d'éclairer les différents éléments critiques reconnus lors de la construction de l'ERU, dans le but de mettre en lumière certains aspects complexes ou incertains qui conduiraient à un calcul d'impact sanitaire peu approprié. Il ne s'agit pas de réécrire l'ensemble du processus qui amène à la construction d'une VTR. Pour plus d'informations, le lecteur pourra se reporter au document de l'InVS sur les méthodes d'élaboration des VTR [Bonvallot, 2002] ainsi qu'aux documents récents de l'AFSSE sur le sujet (www.afsse.fr).

2.1. Processus de construction d'une VTR

2.1.1. Généralités

Les VTR sont établies par des organismes nationaux ou internationaux : JECFA, JMPR, US-EPA, ATSDR, OEHHA, Health Canada, NHMRC, RIVM... Elles sont spécifiques d'un effet, d'une voie et d'une durée d'exposition. Leur construction diffère en fonction des mécanismes d'action biologiques considérés, génotoxique ou épigénétique. En pratique, pour les substances chimiques, un ERU ne sera construit que pour les substances qui induisent des effets cancérigènes, le plus souvent génotoxiques mais pas exclusivement (ex : la VTR de la 2,3,7,8-TCDD, cancérigène non génotoxique, est construite sans seuil de dose par l'US-EPA).

Les méthodes d'élaboration ont été, à l'origine, dictées par les hypothèses proposées sur les mécanismes d'action toxiques. Ainsi, les VTR sans seuil ont été pour la première fois proposées à la fin des années 60. Aujourd'hui, les organismes qui produisent des VTR considèrent que les effets cancérigènes n'ont pas de seuil si la molécule agit directement sur le matériel génétique (ADN). Ils seront à seuil si la substance cancérigène agit de

manière indirecte et ne touche pas le matériel génétique (apparition de cancer par prolifération cellulaire, dérèglement des signaux de transduction, activation de l'expression de gènes et de protéines, etc...). Toutefois, on se rend compte aujourd'hui que ce dogme se fissure, d'une part, parce que le mécanisme non génotoxique de certaines substances, dont la plus médiatique la dioxine, conduit à des analyses divergentes de l'US-EPA et de l'OMS, et, d'autre part, parce qu'il n'est pas possible d'identifier avec certitude un seuil pour certains effets non cancérigènes, comme par exemple la neurotoxicité du plomb.

Par ailleurs, lors de la construction d'une VTR, de nombreuses hypothèses sont formulées et souvent considérées comme des postulats car les connaissances actuelles ne suffisent pas pour avoir un avis toxicologique éclairé fondé sur l'expérience. Certains de ces postulats concernent la nécessité de transposer des données animales à l'homme, d'autres la nécessité d'extrapoler des effets observés pour de fortes doses à des expositions plus faibles et plus longues, d'autres encore la nécessité de prendre en compte un groupe d'individus hétérogènes. Enfin, certaines hypothèses sont formulées pour pallier les manques d'informations, notamment sur les durées d'exposition et les effets associés. Ces hypothèses, souvent majorantes sont utilisées tant que les expériences ne peuvent montrer le contraire (on parle d'une utilisation par défaut).

Lorsque l'on considère une relation dose-réponse linéaire dans le domaine des faibles doses, la construction des VTR comporte trois à cinq étapes, en fonction des organismes qui les produisent (figure 1 et tableau 1). Les trois premières étapes –les 2 et 3 n'ont pas d'ordre prédéfini– sont communes à l'ensemble des organismes et toujours présentes. On retrouve constamment :

- 1) l'identification des effets adverses avec le choix de l'effet critique et de(s) l'étude(s) pour la construction ;
- 2) la transposition de l'animal à l'homme (impliquant une correction allométrique, c'est-à-dire la détermination d'un équivalent de dose pour l'homme ou ajustement d'une concentration) ; cette correction s'établit à partir des données toxicinétiques.
- 3) la modélisation des données toxicologiques.

On peut également avoir d'autres étapes :

4) l'identification d'une dose critique (LED/BMD) ;

5) l'extrapolation à l'origine.

Figure 1 : Illustration des deux possibilités de construction d'un ERU.

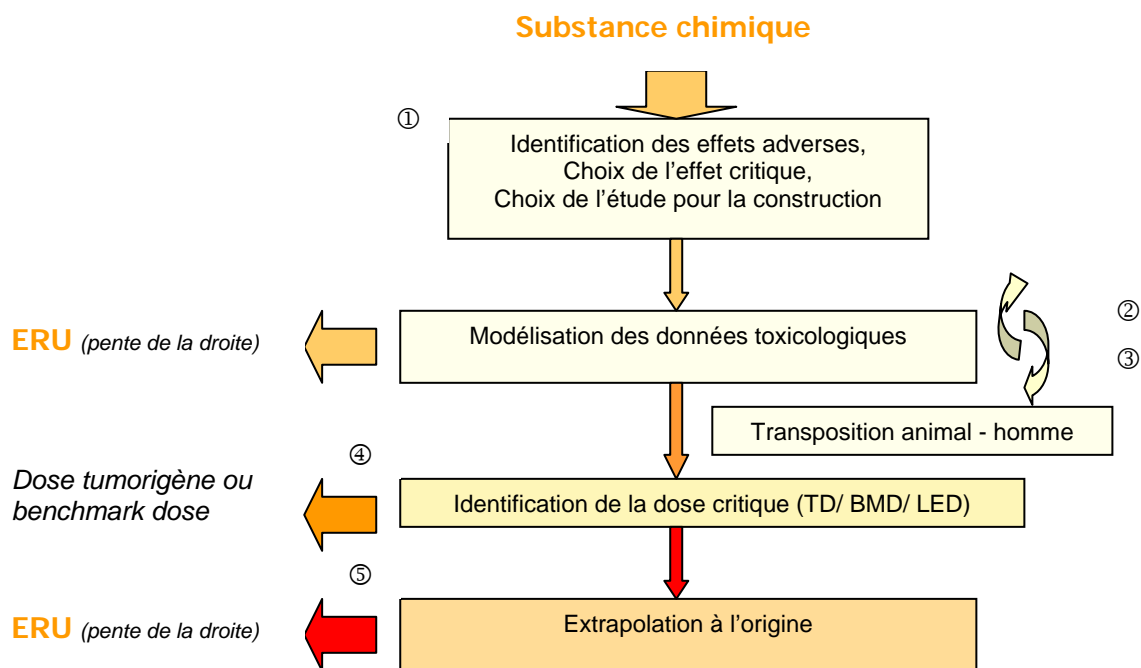


Tableau 1 : Construction des ERU selon les différents organismes

Etape de construction de la VTR	Organisme identifiant cette étape	Type de VTR proposée
Identification des effets adverses, choix de l'effet critique et choix de l'étude (profil toxicologique)	US EPA, OMS, JECFA, JMPR, RIVM, Santé Canada, ATSDR, NHMRC	
Transposition inter-espèces : coefficients de conversion pour la voie respiratoire, ajustements allométrique pour la voie orale	US EPA, OMS, JECFA, JMPR, RIVM, Santé Canada, NHMRC	
Modélisation des données	US EPA, OMS, JECFA, JMPR, RIVM, Santé Canada, NHMRC	SF* (US EPA), CR** (RIVM)
Identification de la dose critique	US EPA, Santé Canada, NHMRC	LED*** (US EPA), TD**** (Santé Canada), BMD***** (NHMRC)
Extrapolation à l'origine	US EPA, repris fréquemment par OMS ou JECFA, JMPR	SF* (US EPA)

*SF : Slope Factor ; **CR : Cancer Risk ; ***LED : Lower Limit on Effective Dose ; ****TD : Tumorigenic Dose ; *****BMD : Benchmark Dose.

Le processus de cancérogenèse

Le cancer est une maladie progressive caractérisée par l'accumulation d'anomalies sur différents gènes et/ou par la perte progressive du contrôle de la division cellulaire. La latence est généralement importante, pouvant aller jusqu'à plusieurs décennies. Les mécanismes cellulaires et moléculaires sont variés. Il existe trois types d'actions directes sur le patrimoine génétique des cellules : i) les mutations géniques (mises en évidence par le test d'Ames) : induction de mutation au niveau de l'ADN des cellules germinales ou somatiques par substitution de paires de bases, délétion ou insertion de bases ; ii) les mutations chromosomiques (mises en évidence par le test du micronoyau) : anomalies de structure des chromosomes par cassure, alkylation ou intercalation* ; anomalies de nombre des chromosomes ou aneuploïdie** ; iii) les altérations primaires de l'ADN (mises en évidence par le test des comètes) : formations d'adduits directement à l'ADN, propriétés des molécules électrophiles.

A titre d'illustration, les mutations géniques¹² induiront des cancers notamment en cas d'atteintes de certains gènes critiques tels que les contrôleurs de la croissance cellulaire, les suppresseurs de tumeurs, ou les régulateurs de la mort cellulaire. Théoriquement, un cancérigène génotoxique entraîne une mutation directe sur un ou plusieurs gènes d'une cellule. La cellule devient « initiée » et conduit au développement progressif du cancer lorsque les mécanismes de réparation sont dépassés ou déficients. Les cancérigènes non génotoxiques n'agissent pas directement sur l'ADN. Ils vont, par d'autres mécanismes cellulaires¹³, provoquer une augmentation du taux de divisions cellulaires et induire un cancer.

Il est difficile de démontrer clairement à l'aide des outils épidémiologiques actuels l'absence d'un seuil dans la réponse induite par une exposition à une substance chimique au sein d'une population hétérogène telle que l'espèce humaine. Les postulats proposés sont donc fondés sur des mécanismes d'action biologiques. La distinction dans le traitement du problème et de la construction d'une VTR résulte de l'action génotoxique ou non d'un cancérigène.

L'hypothèse d'absence de seuil pour ces substances repose ainsi sur le postulat suivant : *la cancérogenèse est un processus à plusieurs étapes (initiation, promotion, progression...) et les agents cancérigènes peuvent agir à une, plusieurs, ou toutes ces étapes. Dans le cas des cancérigènes génotoxiques, il est convenu qu'un petit nombre d'évènements moléculaires peut provoquer des changements dans une seule cellule et déclencher une prolifération incontrôlée.* Ce raisonnement date des années 60 (distinction mise en pratique en 1969) et a été à l'époque fondé sur des supports expérimentaux et épidémiologiques. Le débat se poursuit toujours sur la réalité biologique de ce postulat mais il est encore aujourd'hui largement admis dans la pratique.

¹² *Agents clastogènes, alkylants ou intercalants ; **agents aneugènes par interférence avec les microtubules.

¹³ Il existe trois types d'actions non génotoxiques : i) augmentation du taux de mutations spontanées (cytotoxicité : effet irritant, augmentation du taux de divisions cellulaires, débordement des processus de réparation et d'apoptose) ; ii) hyperactivité organique (augmentation de la taille d'un organe avec augmentation du taux de divisions cellulaires, hypertrophie et hyperplasie ; iii) liaison à des récepteurs entraînant la transduction de signaux et une augmentation du taux de division cellulaire.

Lorsque l'on est en présence d'un cancérigène génotoxique, celui-ci va agir directement sur le matériel génétique humain et on considère qu'une seule dose, aussi faible soit-elle, peut porter atteinte à ce génome. Le postulat est donc fondé sur une hypothèse assez fragile puisque c'est sans compter sur la présence de mécanismes de réparation de l'ADN nombreux et performants¹⁴. En effet, une lésion de l'ADN n'entraîne pas de mutation du patrimoine génétique tant que la cellule ne s'est pas divisée (réparation possible). La mutation résulte donc d'un défaut de réparation. Le nombre de mutations spontanées dans une cellule humaine somatique est estimé entre 10^{-9} et 10^{-12} par nucléotide et par division cellulaire. Le corps humain possède environ 10^{14} cellules et une cellule peut subir sur une vie environ 10^{16} cycles de division. Si chaque mutation était cancérigène, les mutations spontanées seraient responsables de la formation de millions de cellules cancéreuses au cours de la vie d'un homme.

Par ailleurs, en pratique, les expérimentations animales de cancérogenèse indiquent souvent la présence d'un seuil de toxicité statistiquement significatif. Ce seuil n'est toutefois pas retenu car les expérimentations à nombre restreint d'animaux exposés à des doses importantes ne permettent pas d'identifier une incidence faible pour une exposition faible.

Enfin, il peut exister un seuil de toxicité même pour les effets cancérogènes, du fait de l'existence de nombreux mécanismes de réparation, mais là encore les connaissances actuelles et l'hétérogénéité de la population humaine ne permettent pas de l'identifier. C'est donc pour cela que la notion d'absence de seuil est toujours utilisée, bien que beaucoup débattue.

2.1.2. *Identification des effets adverses, choix de l'effet critique et de l'étude*

Cette étape consiste en une revue de la littérature, études toxicologiques et épidémiologiques, afin de mettre en évidence des relations dose-effet et dose-réponse chez l'homme et/ou l'animal. Lors de l'utilisation de données animales, la revue bibliographique doit être complétée par une analyse de la pertinence des effets et des transpositions inter-espèces. Elle permet finalement de faire le choix de l'effet critique. En théorie, les protocoles des études utilisées doivent respecter au mieux certaines règles de bonnes pratiques de

¹⁴ Trois types de mécanismes au sein de l'organisme peuvent empêcher la formation d'un cancer : i) détoxification de la substance par métabolisation ou conjugaison : dès l'entrée de la substance dans l'organisme ; ii) mécanismes de réparation de l'ADN : lorsque la substance a agit sur l'ADN par formation d'un lésion (adduit, cassure...), pendant la division cellulaire ; iii) mécanismes de régulation cellulaire : apoptose ou mort cellulaire au moment de la division.

laboratoire. Leur analyse permet de s'assurer de leur qualité et de la validité des résultats observés.

Un des éléments critiques majeurs de cette étape est de définir et de choisir, de la manière la plus rigoureuse possible, un effet adverse pertinent pour l'homme qui sera utilisé pour la construction de la VTR. Deux points sont à distinguer :

- L'identification des effets que l'on va considérer comme adverses pour une substance ;
- Le choix de l'effet adverse retenu pour la construction de la VTR (effet critique ou autre plus pertinent).

Les effets adverses sont définis comme « tout changement dans la morphologie, la physiologie, la croissance, le développement ou la durée de vie d'un organisme, et résultant d'une détérioration de la capacité fonctionnelle ou de la capacité à compenser un stress additionnel ou d'une augmentation de sensibilité ». Ce sont ces effets qui contribuent à la dangerosité d'une substance. Toutefois, lors d'une expérimentation animale, certains effets peuvent ne pas être le reflet d'une toxicité et peuvent être considérés comme physiologiques ou adaptatifs tels que de légères perturbations enzymatiques. Il convient donc de s'assurer que ces effets sont bien la manifestation d'une toxicité avant de les retenir, c'est-à-dire sont bien des effets « adverses » (ou délétères).

L'effet critique est le premier effet adverse qui survient dans la population d'individus exposés lorsqu'on accroît la dose, et jugé pertinent chez l'homme pour l'élaboration de la VTR. *A priori*, ce choix permet d'être protecteur vis-à-vis des autres effets observés, à condition que la nature des relations dose-effet soit conservée de l'animal à l'homme ; c'est principalement cet élément qui peut entraîner des incertitudes importantes sur la VTR.

A l'origine, les manifestations pathologiques des cancers étaient mises en évidence cliniquement ou expérimentalement par l'observation de tumeurs, ce qui rendait aisée la définition de l'effet critique. Les évolutions des techniques analytiques et de la mise en évidence de toxicité cellulaire voire moléculaire entraînent aujourd'hui des difficultés croissantes pour identifier un effet adverse car la distinction entre effet adverse ou prédictif

d'un effet adverse, et effet adaptatif ou changement physiologique non adverse devient infime.

Enfin, l'étude utilisée pour la construction de la VTR doit être analysée afin de s'assurer de la qualité des protocoles retenus. Là encore, ce point amène souvent à devoir tenir d'une incertitude en fonction de la qualité des études, notamment lorsqu'il s'agit de données toxicologiques anciennes.

2.1.3. *Modélisation des données toxicologiques et transposition intra-espèce*

Les modèles permettant d'ajuster les données sont nombreux et sont représentés par des équations de régression (linéaires, quadratiques, polynomiales) ou de distribution de probabilités (modèle de Weibull, probit, logistique ou gamma). Lorsque les données le permettent, on peut également appliquer des modèles mécanistes (modèle multi-étapes linéarisé, LMS ou plus rarement modèle de Moolgavkar-Venzon-Knudson, MVK) qui ont été développés à partir d'hypothèses sur les mécanismes d'action de la cancérogenèse. Les régressions logistiques et le modèle LMS sont les plus fréquemment utilisés dans la modélisation des données expérimentales.

Les modèles statistiques ajustent bien les données expérimentales mais ont été progressivement remplacés par le modèle LMS car ils ne considéraient pas les hypothèses admises sur la cancérogenèse. Globalement, les modèles mathématiques, qu'ils soient statistiques ou mécanistes, peuvent être limités par le manque de données expérimentales permettant de conduire à des relations fiables.

Lors de la modélisation des données expérimentales, la plupart des organismes préconisent d'utiliser comme relation dose-réponse la limite inférieure de l'intervalle de confiance de la courbe. Ceci permet de prendre en compte de la variabilité qui existe au sein des animaux testés et dans le protocole expérimental. Dans tous les cas, cette variabilité au sein d'une espèce n'est que peu prise en compte car les lots d'animaux de laboratoire testés ont la particularité d'être le plus homogène possible pour faciliter des observations cohérentes.

2.1.4. *Transposition animal / homme*

La détermination d'une dose équivalente humaine à partir de données animales repose sur un ajustement dosimétrique fondé sur plusieurs hypothèses décrites ci-dessous.

En théorie, lors de la construction d'une VTR, il convient d'utiliser les informations issues d'études sur des espèces animales présentant un profil biologique et un métabolisme le plus proche de celui de l'homme ou, si le métabolisme n'est pas identifié, d'utiliser des animaux dont l'espèce, la souche et le sexe sont les plus sensibles possibles. En pratique, il est très fréquent d'utiliser des études réalisées chez les rongeurs car elles sont généralement les seules disponibles (rat et souris). **Il est donc convenu, sauf preuve du contraire, que les effets toxiques d'une substance chez les animaux de laboratoire, quels qu'ils soient, sont supposés se produire aussi chez l'homme** dans des conditions appropriées.

Par ailleurs, si les mécanismes d'action, le métabolisme et les cinétiques ne sont pas connues, **l'hypothèse est que les mécanismes d'action, les cinétiques et les métabolismes sont les mêmes chez l'homme et chez l'animal de laboratoire (donc l'effet généré est le même quelle que soit l'espèce), par unité de surface corporelle quand l'exposition est par voie orale, ou ajustés sur des coefficients physiologiques quand l'exposition est par voie respiratoire.**

La connaissance parcellaire des mécanismes d'action biologiques est souvent à l'origine de l'application d'hypothèses fortes, entraînant des incertitudes difficiles à qualifier et à quantifier lorsque les éléments de toxicocinétique et toxicodynamie sont rares. De même pour la modélisation des comportements physiologiques et cinétiques des espèces humaine et animale.

Précisons enfin que dans le cadre de la construction d'un ERU, très peu d'importance est donnée aux différences existant entre plusieurs individus d'une même espèce. La seule allusion méthodologique est l'utilisation par certains organismes de la limite inférieure de l'intervalle de confiance (à 95 %) de la dose lors de la modélisation des études expérimentales. Or les différences au sein de l'espèce humaine sont bien plus grandes que les différences entre plusieurs animaux de laboratoire utilisés dans une même expérimentation. En effet, on peut noter une variabilité liée aux différences génétiques, de genre, de nutrition, d'état de santé ou encore de co-expositions.

2.1.5. *Identification d'une dose critique*

La dose critique est une dose qui sert de repère dans la relation dose-réponse. Elle se nomme de différentes manières et n'est pas toujours placée au même endroit du graphique. En effet, l'US-EPA, l'ATSDR, l'OEHHA, tout comme l'OMS, identifient la LED₁₀ ou BMD₁₀ qui

traduit une augmentation de 10 % de l'incidence tumorale par rapport au lot témoin (en pratique, on choisit le plus souvent la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la dose). Health Canada utilise la $TD_{0,05}$, dose tumorigène (en estimation centrale) correspondant une augmentation d'incidence tumorale de 5 %. Dans les deux cas, la dose critique dépend du modèle d'ajustement utilisé.

2.1.6. *Extrapolation dans le domaine des faibles doses*

L'objectif est de construire une droite représentant le risque de développer un cancer en fonction de la dose. Cette droite peut être obtenue soit à l'aide de l'équation du modèle d'ajustement des données expérimentales, soit par une extrapolation linéaire jusqu'à l'origine à partir de la dose critique.

Les modèles mécanistes définis dans le paragraphe 2-1-3 ont tous la caractéristique de fournir des courbes dose-réponse linéaires dans la région des faibles doses. Ainsi, l'ERU correspond à la pente de la droite préalablement construite. Lorsque les données quantitatives sont suffisantes et les processus carcinogènes connus, on peut développer un modèle fondé sur des données scientifiques bien établies. Dans le cas contraire, qui est encore fréquent, on identifie la LED_{10} ou BMD_{10} qui devient le point de départ pour l'extrapolation linéaire jusqu'à l'origine du repère.

2.2. **Bilan**

Les nombreuses hypothèses évoquées précédemment expliquent que l'élément critique de la construction des ERU est l'impossibilité de vérifier la vraisemblance de l'extrapolation proposée. Or les différents modèles et méthodes utilisés sont à l'origine de résultats variables. En pratique, la plupart des organismes utilisent le modèle LMS ou l'extrapolation linéaire à partir d'une dose critique qui donnent des résultats assez similaires.

Pour ces raisons, Health Canada et les instances australiennes considèrent que l'extrapolation aux faibles doses et donc aux faibles risques manquent de robustesse car les incertitudes et variabilités ne peuvent, en l'état actuel des connaissances, être maîtrisées. C'est pourquoi, ces organismes s'arrêtent à la construction de valeurs toxicologiques de référence observables. C'est le gestionnaire de risque qui a ensuite la charge de préciser si la marge de sécurité entre l'exposition humaine et la VTR est suffisante. Cette approche

fixant une sorte de « LOAEL » (Lowest observe adverse effect level), il ne peut être calculée, en pratique, un nombre de cas en excès.

Les limites des différentes approches mises en œuvre jusqu'à aujourd'hui sont bien connues et de nombreuses équipes s'engagent dans de nouvelles directions de recherche. On peut citer :

- le développement de méthodes pour une meilleure utilisation des données expérimentales de l'étude sélectionnée, mais également des méta-analyses permettant de prendre en compte des données supplémentaires ;
- l'application des modèles pharmacocinétiques qui permet également de réduire l'incertitude inhérente à la transposition animal-homme.

IV. VALIDITE SCIENTIFIQUE DE L'ESTIMATION D'UN NOMBRE DE CAS

« Seule une valeur ponctuelle qui se trouve être la moyenne arithmétique des excès de risques individuels dans la population, c'est-à-dire la valeur d'excès de risque chez un individu « représentatif » de la population exposée, peut être utilisée pour estimer un excès de cas » [OMS, 2000].

Cette affirmation est directement liée à la variation du risque linéairement à la dose et l'absence de seuil d'effets. En effet, en théorie l'étendue des effets peut être calculée comme la somme des risques individuels pour chaque individu de la population. Cette assertion est majeure car dans de très nombreux cas ni la moyenne arithmétique ni la taille de la population ne sont connues. En effet, il est illusoire de penser disposer de l'ensemble des données pour l'ensemble des paramètres et des individus qui permettrait de déterminer cette moyenne arithmétique des risques individuels, qui correspond dans la plupart des cas à une moyenne arithmétique d'exposition : l'ERU étant considéré comme constant.

Dans la pratique, et tant que ne sera pas généralisée l'acquisition de distributions des valeurs numériques des paramètres dans la population afin d'obtenir des distributions des doses d'expositions, desquelles pourront être estimées des moyennes, les scénarios d'exposition ne sont pas « moyens » ; ils visent plutôt à encadrer par des choix très contrastés, la distribution des expositions dans la population concernée.

Cette assertion révèle toute la difficulté de construire un calcul ayant une validité scientifique complète.

1. Validité mathématique

1.1. Equation mathématique

Le calcul de l'impact sanitaire est ainsi présenté sous l'équation très simple :

$$IS = n \times ERI$$

où :

- n est l'effectif de la population exposée ;
- ERI l'excès de risque individuel pour la substance considérée.

Pour un individu :

$$ERI = ERU \times D_j \times \frac{T_e}{T_{vie}}$$

où :

- ERU est l'excès de risque unitaire pour la substance considérée ;
- D_j la dose d'exposition moyenne journalière sur la durée d'exposition ;
- T_e la durée totale de l'exposition de l'individu ;
- et T_{vie} la durée de vie entière (70 ans).

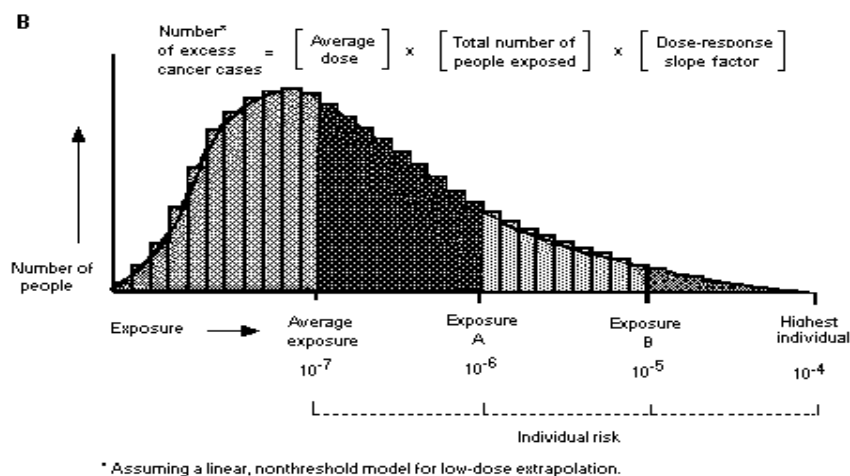
On peut également exprimer cette relation sous la forme : $ERI = ERU \times D_{vie}$,

où D_{vie} est la dose ou concentration moyenne vie entière au contact de l'organisme

(exposition) définie par $D_{vie} = D_j \times \frac{T_e}{T_{vie}}$.

Trois termes se regroupent donc pour conduire à l'ERI : l'ERU, la dose d'exposition et le rapport de la durée d'exposition sur la durée de vie entière. La VTR étant souvent considérée comme une constante, la variation de l'ERI ne dépend, dans la plupart des cas, que du produit de la dose d'exposition par le rapport T_e/T_{vie} , c'est-à-dire de la dose d'exposition vie entière. Aussi, mathématiquement, au sein de la population ou d'un sous-groupe homogène, le calcul de l'impact sanitaire doit se fonder sur la dose d'exposition vie-entière moyenne. La figure 2 permet de visualiser les explications exprimées ci-dessus.

Figure 2 : Distribution des doses d'exposition dans une population et calcul du nombre de cas en excès



En pratique, on est confronté aux deux cas suivants :

- la distribution de l'exposition dans la population est considérée comme homogène (distribution unimodale), la population peut alors être considérée dans son ensemble. Une seule distribution de la dose d'exposition peut être déterminée et une seule moyenne de cette distribution est dérivée. Si l'exposition moyenne est estimée correctement, il est inutile d'un point de vue mathématique de séparer la population en groupes d'exposition semblable pour rendre compte des résultats de l'impact sanitaire ;
- la distribution de l'exposition dans la population est hétérogène (plusieurs distributions homogènes de dose dans la population exposée donnant par exemple une distribution générale multimodale), une valeur (ou une distribution) de la dose d'exposition peut être conservée pour chaque sous-groupe de population. Les calculs des excès de risques individuels sont alors effectués séparément pour chaque sous-groupe. Une seule moyenne applicable à la distribution de l'ensemble de la population exposée peut également être déterminée en combinant les distributions (ou valeurs ponctuelles) obtenues pour les différents sous-groupes.

Les paragraphes suivants développent chacun des termes de calcul de cette équation très simple en tentant de faire émerger leurs principales limites dans le calcul qui conduiront au final à s'interroger sur la portée d'un tel résultat, sa signification, sa vraisemblance et donc son interprétation.

1.2. Détermination de la taille « n » de la population concernée

1.2.1. *Identification de la population exposée*

Dans le cadre d'une évaluation quantitative des risques sanitaires à l'échelle locale, l'identification de la population exposée est le préalable de l'estimation de l'effectif de la population intégrée à la quantification de l'impact sanitaire.

Cette identification passe par la délimitation d'une zone d'étude construite à partir de critères qui s'appuient sur la connaissance du potentiel d'exposition de la population. La zone d'étude est alors la zone d'exposition et toute la population fréquentant cette zone pendant une partie ou toute la période totale d'exposition est considérée comme étant la population exposée. Dans la pratique, par exemple, la définition d'une zone ou d'une population exposée revient à déterminer un seuil, pas nécessairement de concentration, en deçà duquel la population n'est plus considérée comme exposée. La définition de ce seuil consiste à retenir, le plus souvent, la population la plus exposée à l'agent dangereux étudié, comme par exemple la population exposée à un niveau de concentration supérieur à celui retrouvé « naturellement » dans l'environnement (*i.e.* « bruit de fond ») [Masson, 2004]. A l'échelle locale, lorsqu'on se réfère à la définition de l'exposition –concentration d'un agent dangereux dans le ou les milieux pollués mis en contact avec l'homme– la population est alors toujours sous estimée [InVS, 2000a].

Dans le cadre des évaluations de risque en population générale, au niveau national par exemple, estimer un impact sanitaire peut avoir un intérêt pour estimer l'ampleur du problème de santé. Identifier la population exposée en vue de dénombrer son effectif est alors nécessaire. Pourtant, aujourd'hui, la pratique montre que les estimations de l'effectif des populations exposées sont rudimentaires, basées plus sur des hypothèses qu'une démarche structurée [INERIS, 2002].

1.2.2. *Dénombrement de la population*

La précision de ce dénombrement est très variable. Par exemple, dans l'étude sur les émissions de tétrachloroéthylène par les pressings des hypermarchés [INERIS, 2002], la population exposée est estimée simplement en considérant 80% de la population urbaine (45 millions). Au contraire, dans l'étude de l'UIOM d'Angers [Glorennec, 2001], la population est dénombrée par quartier selon les données issues du recensement INSEE à l'échelle de

l'IRIS (îlots regroupés pour l'information statistique). C'est une pratique qui s'observe de plus en plus lors d'investigations à une échelle locale. En revanche, l'évolution temporelle des effectifs de populations est rarement prise en compte.

L'analyse des différentes études indique qu'il n'y a pas d'analyse d'incertitude sur l'estimation de l'effectif de la population permettant d'évaluer la fiabilité de cette estimation. A défaut d'une estimation de l'incertitude, le principe de transparence voudrait qu'au moins les sources de données soient présentées.

On peut par ailleurs s'interroger sur le bien-fondé de calculer un impact sanitaire si la taille de la population exposée est très incertaine. En effet, les conséquences peuvent être importantes. Par exemple, exclure des populations de taille importante ou des sous-groupes de population sensibles, même soumis à de faibles doses, peut avoir une influence non négligeable en terme d'impact sanitaire global. Compte tenu de l'hypothèse de linéarité sans seuil de la relation dose-réponse, il convient donc de s'assurer que ces populations ne contribuent pas à l'impact global de manière significative. Cette recommandation rejoint celle de l'IRSN qui recommande de « *ne pas négliger a priori les doses très faibles avant de s'être assuré qu'elles ne contribuent pas de façon substantielle à la dose collective. La démarche de segmentation et d'appréciation des segments constitue une solution plus réaliste et plus crédible que le recours à une dose « de minimis » générique.* » [IPSN, 2002].

1.2.3. *Caractéristiques de la population*

Les informations permettant d'estimer les expositions humaines aux agents environnementaux sont des données indispensables aux évaluateurs de risques sanitaires. Malgré le développement de nombreuses bases de données concernant ces paramètres, l'évaluation de l'exposition des populations spécifiques reste le maillon faible de l'évaluation de risque et des activités de gestion du risque [Burke, 1992 ; Sexton 1992]. En effet, le plus souvent, les données d'exposition, comme les variables humaines d'exposition, sont des valeurs « par défaut », hypothétiquement attribuées à un individu « moyen » ou « représentatif » de la population exposée, plutôt que le résultat d'une enquête auprès des populations spécifiques exposées dans le cadre de l'étude relié à la recherche de variable humaine d'exposition (VHE) effectués à partir d'un inventaire de bases de données d'exposition humaine.

A défaut de pouvoir donner les caractéristiques de chaque individu exposé, la collecte de données de la population exposée peut être conduite de manière à fournir l'information spécifique de sous-groupes de population. Ces sous-groupes de populations sont constitués à partir de critères comme le sexe, l'âge ou l'emplacement géographique, qui les différencient *a priori* sur les données indispensables aux calculs d'exposition et de risques sanitaires.

1.3. Détermination de « D_{vie} », la dose d'exposition vie-entière des populations

1.3.1. Calcul général de la dose d'exposition vie-entière

Le calcul de la dose d'exposition vie-entière consiste à se procurer la description de ces paramètres au niveau de chaque individu afin d'en obtenir une distribution de qualité dans la population étudiée. En considérant que les variables sont indépendantes du temps, on peut ainsi calculer la dose d'exposition moyenne d'une population pour une voie d'exposition à partir de la formule générale suivante :

$$\text{Dose d'exposition moyenne} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n C(x_i, y_i) \times \frac{Q_i}{P_i} \times F_i \times \frac{T_i}{T_{vie}}$$

où :

- $C(x_i, y_i)$ est la concentration au point de coordonnées (x, y) de la zone d'étude, dans le milieu contaminé au contact de l'individu i ;
- Q_i la quantité de milieu en contact avec l'individu i (qui se trouve au point (x, y)) ;
- P_i le poids de l'individu i (qui se trouve au point (x, y)) ;
- T_i la durée d'exposition de l'individu i (qui se trouve au point $((x, y))$) ;
- F_i la fréquence d'exposition de l'individu i (qui se trouve au point (x, y)) ;
- T_{vie} la durée de vie entière (conventionnellement 70 ans) ;
- n la taille de la population de la zone d'étude.

Il en ressort qu'il est nécessaire d'estimer une concentration dans le milieu au niveau de chaque individu, une quantité de milieu personnalisée en contact avec chaque individu et une fréquence d'exposition pour chaque individu. Ce calcul théorique revient à calculer la moyenne des doses d'exposition estimées pour chaque individu de la population exposée. La dose d'exposition moyenne au niveau de la population est donc une valeur représentative de la population exposée.

1.3.2. *Prise en compte de la période de vie d'exposition*

La sensibilité des populations peut être prise en compte dans le calcul de la dose d'exposition. Notamment, il est reconnu que les enfants et les personnes âgées ont une sensibilité accrue. Ainsi pour une même dose d'exposition leur probabilité de développer la pathologie est accrue. Des méthodes ont donc été développées pour prendre en compte cette sensibilité et assurer ainsi le calcul d'une exposition moyennée sur la vie entière qui tient compte du moment de l'exposition. A titre d'illustration et pour obtenir les éléments bibliographiques on pourra se reporter à l'étude menée lors du naufrage de l'Erika pour estimer le risque encouru par des enfants fréquentant les plages dépolluées au cours de l'été suivant le naufrage [InVS-INERIS 2000].

1.3.3. *Limites de l'estimation d'une dose d'exposition moyenne*

D'un point de vue pratique, le calcul de la dose d'exposition moyenne est tributaire des données disponibles. En effet, il est rare que l'estimation quantitative des paramètres utiles au calcul de dose puisse être réalisée pour chaque individu. C'est une première limite à l'obtention d'une dose moyenne d'exposition.

En revanche, la description de la dose d'exposition au niveau de sous-groupes homogènes de population est réalisable. Ainsi, même dans le cas d'une distribution hétérogène de la dose d'exposition, il est possible d'identifier et de renseigner les caractéristiques de sous-groupes dans la population au sein desquels les distributions des doses d'exposition sont homogènes. Cependant, pour certains paramètres tels que la concentration dans les milieux environnementaux, il est difficile d'atteindre la moyenne. C'est une deuxième limite forte à l'obtention d'une dose moyenne d'exposition.

Globalement, cette étape est difficile en raison de la complexité des modèles d'estimation de l'exposition, le nombre important des paramètres nécessaires à cette estimation et le défaut

de connaissance sur les distributions des paramètres spécifiques de la population du site étudié. En pratique, on recense trois niveaux d'approximation de la formule générale.

1. Attribution de valeurs numériques à chacun des paramètres en chaque point de la zone d'étude

Tous les paramètres entrant dans le calcul de l'exposition sont concernés. Par exemple, les concentrations dans l'environnement sont estimées par unité de surface, qui peut être la maille de modélisation de la dispersion des rejets dans l'environnement. La concentration dans l'environnement n'est donc plus déterminée pour chaque individu : $C(x_i, y_i)$ concentration au point de coordonnées (x, y) de la zone d'étude au contact de l'individu i , mais pour un groupe d'individus résidant sur une surface donnée de la zone d'étude $C(x, y)$: concentration au point de coordonnées (x, y) représentatif d'une maille.

Concernant le comportement des personnes, ce sont des données de consommations régionales ou nationales, voire étrangères, disponibles à partir de bases de données telles que CIBLEX, les enquêtes nationales INCA et de l'INSEE, le *Exposure Factors Handbook* nord-américain¹⁵ ou encore la base européenne Expofacts¹⁶, qui seront retenues.

2. Attribution d'une valeur numérique moyenne aux paramètres humains d'exposition

Dans ce cas, il est appliqué un comportement d'exposition moyen à tous les individus de la population exposée. Seule la concentration de l'agent dangereux varie dans la zone d'exposition selon la localisation géographique (maille géographique ou point d'estimation) ; celle-ci est pondérée par l'effectif du sous-groupe de population qui se trouve en contact avec cette concentration.

Dans la pratique, cette méthode a été utilisée dans l'étude de l'UIOM d'Angers dans laquelle une dose moyenne d'exposition a été calculée dans chacune des zones où les concentrations dans l'air ont été modélisées [Glorennec, 2001]. De même, pour l'étude sur l'arsenic hydrique en Auvergne [InVS, 2002], la dose moyenne d'exposition a été calculée pour chaque unité de distribution (UDI) à partir de la moyenne arithmétique des concentrations et la consommation en eau moyenne.

¹⁵ Développé par le National Center for Environmental Assessment de l'US-EPA, www.epa.gov/ncea.

¹⁶ www.ktl.fi/expofacts.

3. Attribution de valeurs numériques moyennes à chacun des paramètres

Cette approximation est utilisée lorsque la répartition de la population à l'intérieur de la zone n'est pas connue. Dans ce cas, il n'est pas possible d'associer un niveau d'exposition différentiel à des sous-groupes de population dans la zone d'exposition. Tous les paramètres de l'équation sont représentés par des valeurs moyennes.

Cette méthode a été utilisée pour l'évaluation des risques liés aux usines émettrices de butadiène [INERIS, 2003b]. Pour l'un des sites de l'étude, la dose d'exposition a été calculée en fonction d'une moyenne spatiale des concentrations sur l'ensemble de la zone d'étude. Toutefois, dans ce cas, la population est rassemblée sur une seule commune pour laquelle la moyenne spatiale des concentrations est plus faible que la moyenne de l'ensemble de la zone d'étude. La dose d'exposition a été calculée deux fois : une fois avec la moyenne des concentrations sur toute la zone d'étude, une fois avec la moyenne des concentrations uniquement sur la commune concernée (avec la même taille de population). La différence résultante est d'un facteur environ 2. Cet exemple illustre bien que la moyenne spatiale des concentrations n'est pas égale à la moyenne des doses d'exposition si la population est inégalement répartie sur la zone d'étude à moins qu'elle n'ait un mouvement brownien dans l'ensemble de la zone d'étude.

Ainsi, la plupart du temps, des approximations sont effectuées sur certains paramètres du calcul selon la quantité d'information dont on dispose. C'est le cas principalement des paramètres sur le comportement humain d'exposition comme la consommation d'eau du robinet ou l'ingestion de sol, dont on ignore non seulement la distribution dans la population exposée dans le cadre de l'étude (population spécifique d'une région géographique particulière), mais également le plus souvent dans la population générale (au niveau national). L'approximation consiste souvent à associer à la population étudiée, une valeur ponctuelle de la littérature acquise à partir d'une autre population.

La taille n de la population peut être définies comme le ratio du nombre de personnes-années-exposées sur la durée totale de la période d'étude T_e :

$$n \approx \frac{\text{Nb personnes – années – exposées}}{T_e}.$$

Dans le cas d'une étude rétrospective, le nombre de personnes-années exposées peut être obtenu à partir d'interpolation entre les données de recensement.

1.4. ERU et sensibilité chez l'homme

Dans la population exposée, des sous-groupes particuliers peuvent être identifiés comme « populations sensibles » plus vulnérables que le reste de la population étudiée. Ces groupes de population se différencient de la population exposée globale par de nombreux facteurs qui influent sur la susceptibilité des individus à l'agent dangereux comme l'âge par exemple [European Commission, 2003].

L'intérêt de distinguer clairement des groupes de populations sensibles dans la caractérisation du risque se situe dans le fait qu'a priori elles devraient présenter des relations dose-réponse spécifiques. Toutefois, en pratique, il existe rarement de relation dose-réponse spécifique de groupes d'individus. Les bases de données proposent le plus souvent des valeurs numériques uniques, parfois des intervalles sans valeur moyenne, extrapolées pour l'ensemble de la population, y compris les personnes fragiles, à partir de résultats d'études épidémiologiques ou d'expérimentations animales.

Un document récent de l'US-EPA donne de nombreux éclairages intéressants. En premier lieu, il permet de comprendre que les VTR disponibles (au moins dans la base de données IRIS) ont été établies pour des expositions pendant la période de vie adulte. En effet, dans les expérimentations animales chroniques qui servent de support à la construction de ces VTR, les expositions aux substances chimiques débutent après la puberté. Pour les études en population humaine, c'est l'exposition professionnelle qui est considérée ; elle intervient donc également pendant la période adulte.

Dans son analyse de la littérature et en transposant des connaissances acquises dans le domaine du médicament principalement, l'US-EPA propose l'application de facteurs correctifs à l'ERU en fonction de l'âge d'exposition. De manière générale, l'US-EPA stipule que les VTR vie entière seraient supérieures d'un facteur 2 aux VTR adultes. Plus précisément, ces facteurs sont les suivants :

- pour une exposition survenant entre 0 et 2 ans, le facteur est de 10 ;
- pour une exposition survenant entre 2 et 15 ans le facteur est de 3 ;
- au-delà de 16 ans, il n'y a pas de facteur correctif.

Ces facteurs ont été proposés en raison de l'observation de différences qualitatives et quantitatives dans les effets sanitaires survenant en fonction de la période d'exposition, celles survenant dans les premiers temps de vie étant plus préjudiciables.

Ce raisonnement n'est cependant pas encore intégré dans les méthodes de fixation des VTR à l'exception de celle concernant le monochlorure de vinyle. Toutefois cette VTR est encore particulière par rapport aux corrections signalées plus haut puisque l'US-EPA considère que pour ce seul composé l'exposition survenant dans la période de petite enfance est très délétère et ne supporte aucune correction. On applique donc sur les 2 premières années d'exposition l'ERU des enfants (= ERU vie entière – ERU adulte) sans facteur multiplicatif mais également sans pondérer par la durée de l'exposition !

Il n'y a pas non plus d'études publiées ayant mis en oeuvre ce nouveau raisonnement. Il convient donc de rester prudent sur une utilisation sans discernement en l'état actuel.

1.5. Conséquences sur le calcul de l'ERI et de l'impact sanitaire

Les limites exprimées sur chacun des termes de l'équation mathématique entrant dans le calcul du nombre de cas dans la population exposée sont autant de réserves à la validité du résultat obtenu. Il est clair que rares seront les situations, en l'état actuel des connaissances, où il sera possible d'estimer un nombre de cas répondant à la définition de l'OMS (cf p.79). Tous les exemples pris en sont une illustration probante.

Ainsi, au-delà des différentes approximations de la formule générale, il est difficile de garantir l'obtention d'un ERI moyen, car en l'absence de distribution pour les différents paramètres, ce ne sont que des valeurs numériques ponctuelles, même jugées « représentatives » de la population exposée, qui interviennent dans le calcul de l'ERI. Cependant, plus les sous-groupes de population pour lesquels on estime les paramètres d'exposition sont nombreux et plus la confiance qu'on peut avoir sur la représentativité de ce paramètre dans la population générale est grande (se rapproche de la moyenne réelle de ce paramètre dans la population exposée. De même, dans le cas d'estimation de paramètres spécifiques de la population du site étudié à partir de données de la littérature, plus les résultats des études sont obtenus à partir de populations proches (région géographique ou nationalité, sexe, âge, ...) et plus la confiance qu'on peut avoir sur la représentativité de ce paramètre dans la population du site étudié est grande.

Dans la pratique, la question de la représentativité des paramètres retenus se pose souvent. Dans l'étude de l'UIOM d'Angers [Glorennec, 2001], pour le risque par ingestion, le calcul a aussi été effectué à partir d'un excès de risque individuel moyen, c'est-à-dire en prenant en compte une concentration moyenne et une autoconsommation moyenne. En revanche, dans ce cas, la fiabilité de l'évaluation d'une réelle exposition « moyenne » semble moindre, une hypothèse forte étant d'avoir considéré comme de l'autoconsommation la consommation des produits alimentaires issus d'une zone rurale légumière proche de l'agglomération. De même, dans le cas du scénario général de l'étude SFSP sur l'incinération [SFSP, 1999], pour le risque par inhalation, la concentration de polluant à 1 km a servi à calculer l'ERI moyen pour toute la population comprise dans un rayon de 2 km.

D'autres études font le choix délibéré d'utiliser des paramètres non représentatifs de la population exposée en calculant l'impact sanitaire à partir de paramètres de calcul correspondant à des valeurs hautes de la distribution. Par exemple, dans l'étude de La Bistade [InVS, 2000c], l'ERI est calculé à partir de la concentration la plus élevée mesurée sur le site. L'ERI obtenu est ensuite multiplié par la population totale des hameaux. Cette approche peut avoir sa pertinence pour exclure l'occurrence d'un cas, sans pour autant mener d'investigation poussée. Elle ne peut par contre pas prétendre à quantifier un impact sanitaire vraisemblable.

De même, en ce qui concerne l'évaluation des risques liés aux émissions de tétrachloroéthylène par les pressings des hypermarchés [INERIS, 2002]. Des ERI ont été calculés pour trois scénarios différents, deux valeurs d'ERU et deux valeurs de concentrations minimum et maximum. Le calcul de l'excès de cas a été effectué uniquement pour le scénario le plus pénalisant en prenant la valeur minimum et la valeur maximum des ERI. La présentation du nombre de cas est donc une fourchette correspondant aux variations de concentrations et de valeurs d'ERU. Ce nombre de cas calculé dans la population exposée est par la suite mis en comparaison avec le nombre de cas attribuables à l'exposition moyenne globale de la population urbaine aux émissions toutes sources confondues.

Il est donc souhaitable de discuter, dans les études d'évaluation des risques, les conditions du calcul du nombre de cas, et en particulier, la confiance dans la valeur calculée de l'ERI moyen à représenter une réelle moyenne d'excès de risque individuel dans la population. Cela sous-entend en amont d'énoncer les hypothèses et les conditions d'application des

paramètres du calcul d'impact dans le cadre du site spécifique et quelles en sont les conséquences sur le résultat final.

1.6. Cas du calcul d'un impact cumulé

Certains documents évoquent la possibilité du calcul d'un nombre de cas « cumulé » à partir d'un ERI cumulé, correspondant à la somme des ERI quels que soient la voie d'exposition et le polluant. Ce calcul concerne plus particulièrement l'évaluation des risques liés à un site spécifique.

Quelques précautions doivent être prises avant d'effectuer le calcul, un point important étant que la population pour laquelle l'ERI moyen est calculé soit identique pour chaque substance. Pour les substances qui concernent la même voie d'exposition, ceci sera souvent le cas ; en revanche, il n'est pas rare que pour deux voies d'exposition différentes, l'effectif de population exposée varie compte tenu des modes de dispersion des polluants. Il est impératif de ne pas sommer au niveau de la population totale des ERI moyens, estimés pour des sous-groupes de population différents.

Ainsi, si la population est prise en compte correctement, il est possible de calculer un ERI cumulé moyen à partir de la somme des ERI moyens pour chaque substance et/ou voie. Cet ERI cumulé moyen peut être ensuite multiplié par la taille de la population afin d'obtenir un nombre de cas de pathologies en excès. En revanche, les distributions d'ERI pour différents polluants ne peuvent pas se sommer pour obtenir une distribution de l'ERI cumulé puisque, selon notamment la dispersion des polluants et les voies d'exposition, les doses d'exposition ne sont pas réparties de manière identique dans la population pour tous les polluants.

Il est important de rappeler que le résultat ainsi obtenu est un indice global qui ne prend pas en compte les interactions possibles entre substances.

2. Expression de la variabilité et des défauts de connaissances scientifiques

Au delà du calcul d'un ERI moyen, il est nécessaire d'appréhender la confiance dans le résultat obtenu, à travers les incertitudes et les variabilités révélées par l'analyse des données disponibles et les hypothèses de travail nécessairement formulées. Rarement utilisée en pratique, cette partie décrit les méthodes de manière théorique mais à visée

pédagogique. Son objectif principal est d'essayer de contribuer à promouvoir une certaine cohérence dans l'expression du résultat du calcul de l'EQRS.

Variabilité aléatoire et imprécision (ignorance partielle)

Un aspect fondamental du traitement de l'incertitude en prédiction des risques a trait à l'utilisation de la notion de probabilité. Développée à partir du 17^{ème} siècle avec une référence toute particulière aux jeux de hasard, la théorie des probabilités permet d'appréhender les processus dont la réalisation présente une certaine variabilité qui est le fruit du hasard (processus aléatoires) ou considéré comme tel. L'exemple le plus simple de processus aléatoire est le résultat découlant de jets successifs d'un dé à 6 faces non pipé. On se trouve là dans le cas d'un système qui peut être assimilé à un système fermé [Oreskes, 1994] : autrement dit, la probabilité de chaque événement possible (résultat d'un jet) est connue (1/6) et ne changera pas en cours de jeu à cause d'un éventuel événement extérieur (par opposition à un système ouvert).

Pour ce qui concerne notamment les produits cancérogènes génotoxiques, les scientifiques estiment que l'apparition de cancer est le résultat de processus complexes d'altération et de réparation de certains gènes, processus qui revêtent un caractère aléatoire. D'où l'utilisation de la notion de probabilité pour exprimer le risque d'apparition de cancer découlant d'une exposition à ces produits. Néanmoins, bien souvent, les valeurs des paramètres nécessaires à l'estimation de cette probabilité (en particulier l'exposition) ne sont pas bien connues, bien qu'elles ne soient pas aléatoires : on parle d'imprécision ou d'ignorance partielle. A noter que Ferson parle [Ferson, 1996a] d'incertitude objective dans le cas de la variabilité aléatoire (car liée à la nature aléatoire d'un phénomène réel) et d'incertitude subjective dans le cas de l'imprécision (car liée à la méconnaissance qu'a le sujet de ce phénomène réel). Dans le langage courant, on parlera d'incertitude dans le sens d'incertitude subjective, c'est-à-dire dans les cas d'imprécision ou de méconnaissance.

Variabilité aléatoire et imprécision sont deux facettes distinctes de « l'incertitude » en évaluation des risques qu'il est souhaitable de bien distinguer pour un traitement cohérent de l'information [Casti, 1990 ; Ferson, 1996a]. Cette question est évoquée plus en détail dans les chapitres suivants.

2.1. Approche sans imprécision

La démarche suivie dans ce chapitre consiste à supposer des valeurs précises et uniques pour les paramètres qui influencent l'exposition et le risque de cancer. C'est l'approche qui est la plus communément utilisée en EQRS. Mais même dans cette approche, l'expression d'un nombre de cas unique au sein d'une population n'est pas cohérente avec les

hypothèses de travail (hypothèse de stochasticité [conséquence du hasard] dans l'apparition d'un cancer).

Lorsque l'EQRS est appliquée à l'exposition aux produits cancérigènes aux faibles doses, un nombre de cas de cancers excédentaires est typiquement calculé en appliquant l'équation reprise ici :

$$\text{Nbr de cas en excès (IS)} = \text{Dose} \times \text{Excès de risque par unité de dose} \times \text{Population exposé à Dose}$$

Examinons d'abord les hypothèses inhérentes à ce calcul. L'excès de risque par unité de dose (ERU) étant assimilé à une probabilité de cancer excédentaire par unité de dose, le produit Dose x Excès de risque par unité de dose est également une probabilité de cancer excédentaire pour la dose considérée (appelé excès de risque individuel ERI). Les principales hypothèses sont les suivantes :

- 1) la variable « Nombre de cas en excès » est une variable « aléatoire » : Autrement dit, sa valeur est le fruit du hasard, mais toutes les valeurs numériques ne sont pas possibles et, parmi les valeurs possibles, toutes n'ont pas la même probabilité d'occurrence ;
- 2) Tous les membres de la population exposés à « Dose » encourrent la même probabilité ERI excédentaire de développer un cancer.
- 3) Les apparitions de cas sont indépendantes les unes des autres.

La variable considérée (« Nombre de cas en excès » également appelé « impact sanitaire ») étant une variable dite « discrète » (par opposition à une variable dite « continue »), on entre de plain pied dans le cadre d'application de la loi de probabilité dite « binomiale », ou encore de la loi de Poisson, loi qui converge vers la loi binomiale dès lors que le nombre d'épreuves (la taille de la population) est très grand et que la probabilité de « succès » (l'ERI) est très petit [Saporta, 1990]. La loi binomiale est la même que celle qui fournit la probabilité d'obtenir par exemple n fois le chiffre 4 au cours de 300 tirages d'un dé à 6 faces (Figure 3). L'aspect populationnel (nombre de cas dans une population et non plus seulement probabilité qu'un individu ait un cancer) incite plutôt à utiliser la loi de Poisson que la loi binomiale. Qui plus est, les propriétés intrinsèques de la loi de Poisson (en particulier son additivité) la rendent plus facile d'emploi.

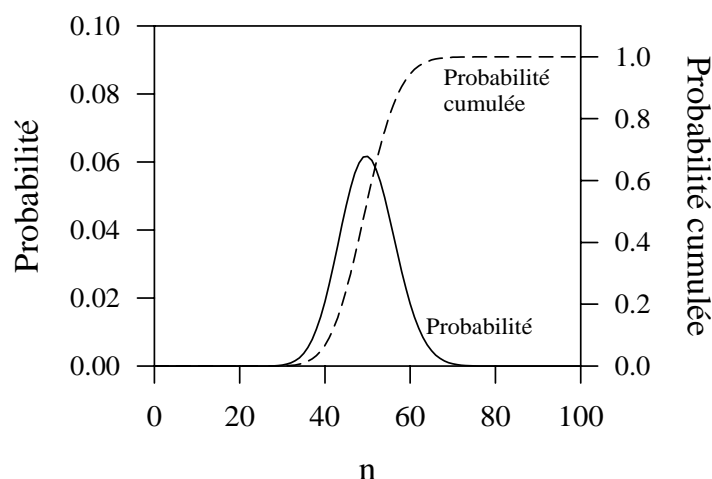


Figure 3 : Application de la loi binomiale au calcul de la probabilité d'obtenir n fois le chiffre 4 au cours de 300 jets d'un dé non pipé à 6 faces

Si l'analogie entre l'EQRS et le jeu de dé peut sembler peu adaptée à l'extrême complexité des processus biologiques à l'origine du développement de cancers résultant d'une exposition à des produits cancérigènes à faibles doses, il convient toutefois de bien faire la distinction entre la complexité du phénomène réel étudié et celle du modèle conceptuel utilisé pour appréhender ce phénomène réel. Les hypothèses énumérées ci-dessus concernent bien sûr le modèle conceptuel utilisé et non le phénomène réel lui-même.

L'application de ce modèle dans le cas déterministe est illustrée ci-dessous pour deux exemples. Ces exemples sont volontairement simplifiés, l'objectif étant d'illustrer certains aspects relatifs à l'expression des résultats.

2.1.1. Exemple 1 : cas d'une dose d'exposition homogène

On considère le cas de l'exposition d'une population de 50 000 personnes à du trichloroéthylène par le biais de la consommation d'eau souterraine polluée. La VTR orale utilisée pour le trichloroéthylène est $2,38 \times 10^{-2} \text{ (mg/kg/j)}^{-1}$ [InVS, 2004]. Cette valeur est un excès de risque unitaire (ERU), autrement dit une probabilité de cancer excédentaire par unité de dose journalière. Une dose d'exposition « vie-entière » (moyennée sur la durée de vie) est calculée à partir de l'expression suivante :

$$D_{vie} = \frac{I \cdot C \cdot F_e \cdot T_e}{P \cdot T_{vie}}$$

où :

- D_{vie} est la dose journalière d'exposition vie-entière (mg de polluant par unité de poids corporel et par jour) ;
- I la quantité journalière d'eau ingérée (L/j) ;
- C la concentration dans l'eau ingérée (mg/L) ;
- F_e la fréquence d'exposition (j/an) ;
- T_e la durée d'exposition (an) ;
- P le poids corporel (kg) ;
- T_{vie} l'espérance de vie (j).

Les valeurs sélectionnées pour ces paramètres sont les suivantes : $I = 1,5$ L/j, $C = 1$ mg/L, $F_e = 300$ j/an, $T_e = 30$ ans, $P = 70$ kg, $T_{vie} = 70$ ans. On obtient une dose vie-entière de $7,6 \times 10^{-3}$ mg kg⁻¹ j⁻¹. Un excès de risque individuel vie-entière (ERI) est obtenu en multipliant la dose D_{vie} par l'excès de risque unitaire ERU : $ERI = 1,8 \times 10^{-4}$. Cet excès de risque est considéré comme identique pour chaque individu dans la population.

L'utilisation de l'équation $IS = n \times ERI$, où n est la taille de la population, pour arriver à un nombre de cas parmi la population exposée au même niveau de dose donne neuf cancers excédentaires. Mais cette valeur correspond à la réalisation « moyenne » de la variable « Nombre de cas en excès » pour la valeur de VTR considérée. L'application de la loi de Poisson fournit la distribution de probabilité pour cette variable (Figure 4). Elle nous dit que la probabilité que le nombre de cas soit précisément neuf est faible et nous fournit les probabilités d'occurrence de chaque valeur entre 0 et 30.

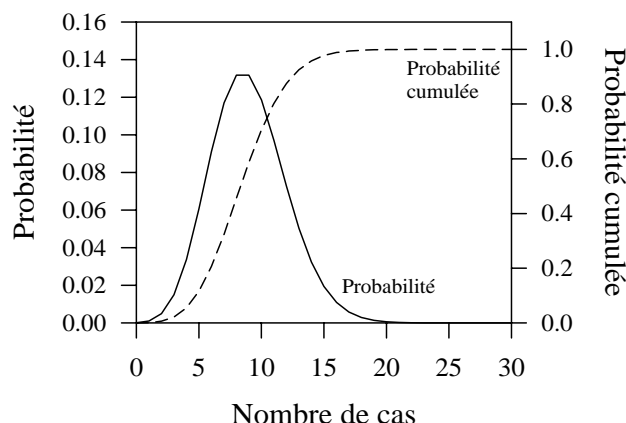


Figure 4 : Application de la loi de Poisson pour calculer la distribution de probabilité du Nombre de cas de cancer en excès dans la population considérée

Par exemple, la distribution suggère qu'il y a 97,5 % de chances d'avoir un nombre de cas compris entre 0 et 15. A noter que cette expression du résultat introduit l'idée qu'il pourrait ne pas y avoir de cas du tout. Suivant le degré de confiance que l'évaluateur a dans son modèle conceptuel, sur le fait qu'il a supposé des valeurs précises pour les différents facteurs d'exposition, que la dose d'exposition est très éloignée du domaine observable, etc., cette éventualité de non-réponse pourrait mériter à ses yeux d'être introduite dans le message qu'il transmet.

Une autre manière de présenter ce résultat consisterait à dire qu'on a 95 % de chances d'avoir un nombre de cas en excès compris entre 4 et 15 (ces deux valeurs correspondant respectivement aux percentiles 2,5 et 97,5 de la distribution représentée ci-dessus).

Quel que soit le mode d'expression choisi pour l'intervalle autour de la valeur moyenne, cet intervalle sera toujours plus crédible qu'une valeur unique qui communique un degré de précision illusoire, voire trompeur compte tenu du contexte. Pour reprendre l'analogie avec le jet de dé, fournir un nombre de cas unique est analogue, compte tenu des hypothèses de travail, au fait de dire au joueur de dé qu'il va tirer précisément 50 fois le chiffre 4 lors de 300 jets d'un dé à 6 faces (Figure 3).

Il pourrait être objecté que la valeur moyenne obtenue par le produit de l'ERI et de la taille de la population n'est pas vraiment un nombre de cas « moyen » car les VTR sélectionnées sont construites de manière plutôt sécuritaire et majorante. Dans ce cas on peut dire qu'il s'agit de la valeur moyenne pour la valeur de VTR sélectionnée. Si une autre valeur de VTR était utilisée, elle fournirait une autre valeur moyenne ainsi qu'une autre distribution autour

de cette valeur moyenne. Si on a des informations sur la distribution de la valeur de VTR on peut obtenir une « famille » de distributions sur le nombre de cas.

Une autre objection serait qu'on ne connaît pas la véritable distribution autour de la valeur moyenne. Mais on ne « connaît » pas non plus la véritable valeur moyenne ! Cette valeur ainsi que la distribution autour de cette valeur découlent des hypothèses de travail adoptées. Si on adopte le modèle probabiliste pour estimer une valeur sur le nombre de cas alors il convient d' « assumer » ce modèle aussi pour ce qui concerne la distribution autour de cette valeur.

2.1.2. Exemple 2 : cas d'une dose d'exposition hétérogène

Lors d'une EQRS, il est fréquent de subdiviser la population en groupes de population ayant le même niveau d'exposition (prise en compte de la variabilité effective de l'exposition au sein de la population). La question se pose alors de savoir comment combiner les distributions obtenues pour les différents groupes, afin d'arriver à une distribution applicable à la population toute entière.

La distribution de Poisson présente l'avantage de permettre facilement la convolution de plusieurs distributions [Saporta, 1990]. Soit une population P, d'effectif N, subdivisée en trois groupes P_1 , P_2 , P_3 de tailles respectives N_1 , N_2 , N_3 (avec $N_1 + N_2 + N_3 = N$) et d'excès de risque individuels ERI_1 , ERI_2 , ERI_3 , la distribution applicable à la population P est une loi de Poisson d'espérance mathématique $N_1 \times ERI_1 + N_2 \times ERI_2 + N_3 \times ERI_3$.

Supposons, par exemple, une population de 50 000 individus subdivisée en trois groupes dont les caractéristiques sont présentées dans le tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2 : expression de l'ERI et de l'IS pour une population de 50 000 individus subdivisée en trois groupes

	Effectif	ERI	Nombre de cas « moyen »
P ₁	5 000	10 ⁻³	5
P ₂	15 000	6 x 10 ⁻⁴	9
P ₃	30 000	10 ⁻⁴	3

La distribution résultante pour la population P est une distribution de Poisson d'espérance 17 (Figure 5).

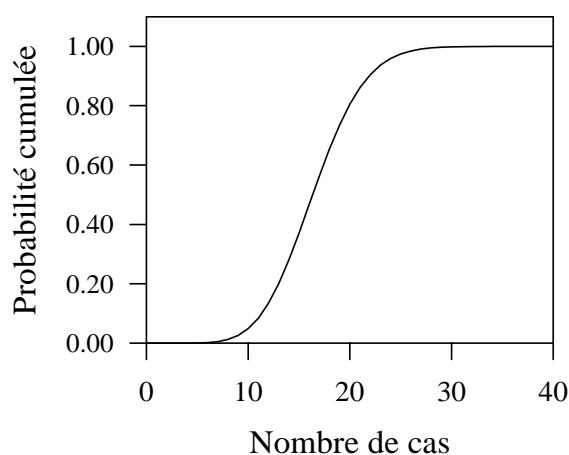


Figure 5 : Distribution de probabilité pour le nombre de cas calculé pour la population entière

Cette distribution exprime, par exemple, qu'on a 97,5 % de chances d'avoir un nombre de cas compris entre 0 et 25, ou encore 95 % de chances d'avoir un nombre de cas compris entre 9 et 25.

Dans le cas d'une exposition hétérogène, il se peut qu'on connaisse la fonction de répartition de l'ERI au sein de la population ; c'est le cas limite du cas précédent où il y aurait autant de « groupes » que d'individus. Si chaque individu i de la population a une probabilité ERI_i différente d'avoir un cancer, le nombre total de cas est une distribution de Poisson d'espérance « somme des ERI_i » (ce qui revient au même que de multiplier le nombre d'individus par l'ERI moyen).

Le paragraphe précédent présente la méthode pour obtenir une seule distribution de probabilité du nombre de cas même lorsque les individus n'ont pas tous la même probabilité d'apparition d'un cancer (c'est-à-dire qu'ils n'ont pas le même excès de risque individuel). Toutefois, l'utilisateur peut également faire le choix de conserver des groupes de population séparés afin d'obtenir une distribution du nombre de cas au sein de chaque groupe.

Exprimer le calcul d'impact pour des sous-groupes permet de garder l'information donnée par la distribution des ERI ; celle-ci est perdue lorsque le résultat est fourni pour l'ensemble de la population étudiée.

2.2. Approche avec prise en compte des défauts de connaissance sur la valeur des paramètres

Lorsque des paramètres entrant dans le calcul du risque d'exposition sont renseignés par des mesures en nombre suffisant, une analyse statistique de ces mesures permet d'appréhender leur incertitude par des distributions de probabilité. Si les mesures présentent une corrélation spatiale, les méthodes géostatistiques [Chilès, 1999] fournissent des estimateurs de leur variabilité. Dans le domaine des sites et sols pollués, notamment, la géostatistique permet d'obtenir des estimations statistiquement représentatives des concentrations en polluants dans le sol ainsi que des erreurs sur ces estimations. Dès lors, chaque valeur de concentration en polluant peut être représentée par une fonction de distribution de probabilité.

La méthode utilisée le plus souvent à l'heure actuelle pour propager des incertitudes de type probabiliste dans le calcul du risque est la méthode dite Monte-Carlo [Saporta, 1990 ; Vose, 1996]. Lorsque la complexité relative du modèle ne permet pas l'utilisation de règles statistiques combinant les distributions sur les différents paramètres, la méthode Monte-Carlo est une méthode relativement simple qui consiste à échantillonner de manière aléatoire les distributions des différentes variables apparaissant dans le modèle de calcul, dans un processus itératif.

Cette méthode est bien connue et ne sera pas décrite ici. Elle est par contre illustrée ci-dessous pour souligner une conséquence de son utilisation sur l'expression du nombre de cas.

2.2.1. Exemple

Cet exemple est le même que pour l'exemple 1 (exposition homogène) sauf que certains des paramètres du modèle d'exposition, pas connus avec précision, sont représentés par des distributions de probabilité.

La concentration en trichloroéthylène dans l'eau, choisie précédemment comme égale à 1 mg/L, est maintenant représentée par une fonction de densité de probabilité triangulaire de mode 1 mg/L et de bornes 0,7 et 1,4 mg/L. L'ingestion, la fréquence d'exposition et la durée d'exposition sont également représentées par des fonctions triangulaires (tableau 3), tandis que le poids corporel ainsi que la durée de vie sont gardés constants : 70 kg et 70 ans respectivement, afin de conserver un caractère « générique » aux caractéristiques physiques de la cible.

Tableau 3 : distributions de probabilité de différents paramètres d'exposition

Paramètre	Unité	Borne inf	Mode	Borne sup
Concentration dans l'eau	mg/L	0,7	1	1,4
Ingestion	L/j	1	1,5	2,5
Fréquence d'exposition	j/an	200	250	350
Durée d'exposition	An	10	30	50

Il est fait l'hypothèse d'indépendance entre les différentes variables. Cette hypothèse, qui n'est pas toujours exprimée explicitement dans les exemples présentés dans la littérature, a pourtant une influence importante sur les résultats des calculs. A noter que d'éventuelles corrélations entre les paramètres peuvent être prises en compte, en appliquant notamment les méthodes de corrélation de rang [Conover, 1982].

Les résultats du calcul Monte Carlo (1 000 itérations) sont présentés en Figure 6.

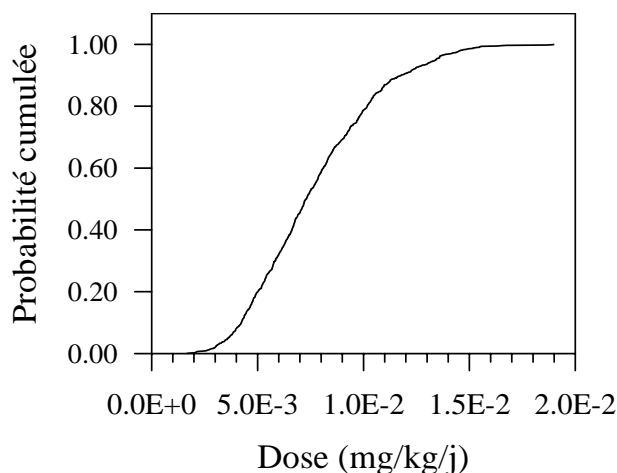


Figure 6 : Résultat de simulations Monte Carlo pour le calcul de dose (1 000 itérations)

Cette distribution sur la dose peut être multipliée par la VTR (ERU) pour obtenir une représentation de l'incertitude sur l'ERI (Figure 7). A noter que cette incertitude sur l'ERI ne représente pas une distribution de l'ERI au sein de la population exposée, mais l'incertitude sur la valeur d'ERI applicable à cette population. A noter aussi que si l'incertitude sur la VTR pouvait être caractérisée par une distribution de probabilité, celle-ci pourrait être incluse dans le processus d'échantillonnage aléatoire et, dans ce cas, participer à la l'incertitude sur l'ERI.

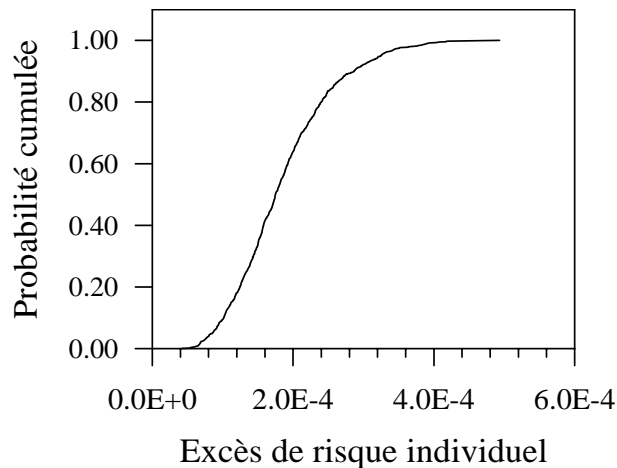


Figure 7 : Incertitude sur l'excès de risque individuel

Se pose ensuite la question de l'expression du nombre de cas au sein d'une population exposée au même niveau de concentration dans le milieu d'exposition. En toute rigueur, chaque valeur d'ERI de la Figure 7 donne lieu à une distribution spécifique sur le nombre de cas. Une manière de présenter les choses consiste à définir, sur la base de la Figure 7, une « famille » de distributions sur le nombre de cas à, par exemple, 95 % de confiance.

On sélectionne tout d'abord les valeurs de la distribution de la Figure 7 aux percentiles 2,5 et 97,5 : $7,1 \times 10^{-5}$ et $3,5 \times 10^{-4}$ respectivement. L'application de la loi binomiale ou de la loi de Poisson pour ces niveaux de probabilité et pour un effectif de population de 50 000 individus (exposition homogène), donne la famille des distributions de probabilité comprises entre les bornes représentées dans la Figure 8.

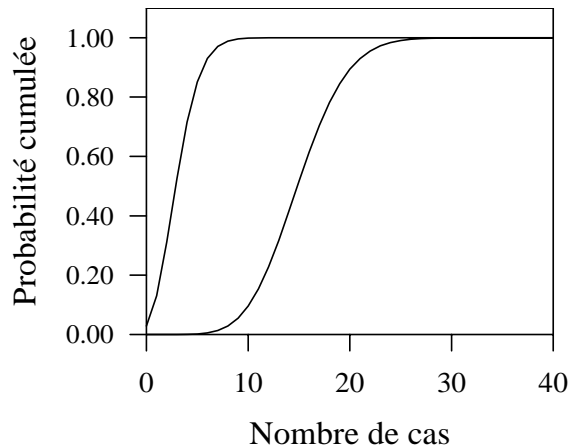


Figure 8 : Bornes inférieure et supérieure de la famille à 95 % de confiance des distributions probabilité sur le nombre de cas

L'écart entre ces deux bornes reflète le défaut de connaissance sur l'excès de risque individuel. Il s'agit ensuite de choisir une des distributions de cette famille pour établir un intervalle de confiance sur le nombre de cas. Dans un souci de précaution on aura tendance à choisir la borne de probabilité basse (courbe de droite dans la Figure 8).

Le résultat pourrait donc s'exprimer de la manière suivante : en prenant une valeur haute sur l'excès de risque individuel (valeur à 97,5 % de confiance), on estime qu'on a 97,5 % de chances d'avoir un nombre de cas compris entre 0 et 24.

2.2.2. Approche Monte Carlo 2-D

Une approche probabiliste qui vise à prendre en compte simultanément, d'une part, la variabilité des grandeurs (au sein de la population par exemple) et d'autre part l'imprécision sur la connaissance de ces grandeurs est l'approche Monte-Carlo à deux dimensions (ou Monte Carlo 2-D). Chaque grandeur est décrite par une distribution d'imprécision et/ou une distribution de variabilité (voir plus bas). La méthode consiste à échantillonner n fois les distributions d'imprécision, et, à chacune de ces n itérations, à échantillonner m fois les distributions de variabilité. Le nombre total d'itérations, $m \times n$, est en général élevé.

En fonction des situations, différentes méthodes peuvent être utilisées pour décrire chaque grandeur par une distribution d'imprécision et/ou de variabilité. La méthode la plus simple consiste à supposer que certaines grandeurs ne sont pas variables (*i.e.* sont fixes) mais que leur connaissance est entachée d'imprécision tandis que d'autres sont variables (*i.e.* ne sont pas fixes) mais que leur variabilité est bien connue (sans imprécision). On associe alors aux

premières une distribution d'imprécision (sans variabilité) et aux autres une distribution de variabilité (sans imprécision). Le mode de représentation mathématique de la grandeur est analogue mais le concept est différent.

On peut également représenter l'imprécision par des familles de distributions. Lorsqu'une grandeur est variable (*i.e.* n'est pas fixe), elle est généralement mesurée sur un nombre limité d'unités issues d'un échantillonnage au sein d'une population. La connaissance de cette grandeur et de sa variabilité est donc entachée d'une imprécision liée à cet échantillonnage (mais aussi éventuellement par d'autres imprécisions, liées à la précision de la mesure par exemple). Pour prendre en compte l'imprécision liée à l'échantillonnage, il est possible d'utiliser la méthode du Bootstrap introduite par Efron (1979). A partir d'une distribution de variabilité observée, n distributions sont obtenus par ré-échantillonnage de la distribution observée. La distribution d'imprécision est donc une famille de n distributions de variabilité.

Enfin une troisième approche consiste à considérer qu'une grandeur est décrite par une loi de variabilité paramétrique (par exemple une loi normale), mais que les paramètres (la moyenne et l'écart-type de la loi normale) sont imprécis. Dans ce cas ces paramètres sont eux-mêmes décrits par une distribution d'imprécision. Les limites de cette approche est principalement liée au nombre élevé d'itérations et donc au temps de calcul. D'autre part, pour certains auteurs [Ferson, 1996b], elle introduirait un amalgame entre variabilité (aléatoire) et imprécision dans la mesure où le choix de distributions uniques pour représenter l'imprécision sur les paramètres reste relativement arbitraire.

Approches probabiliste et possibiliste

Une des difficultés liées à l'utilisation de distributions de probabilité pour la prise en compte de l'ignorance partielle dans le domaine du risque environnemental ou sanitaire a trait au choix de distributions lorsque l'information disponible est de nature vraiment incomplète ou imprécise. Supposons que pour un certain paramètre (noté x) intervenant dans ce modèle, l'évaluateur de risque ne sache rien d'autre au fait qu'il est supérieure à une valeur min et inférieure à une valeur max. Une telle information ne permet pas à elle seule de construire une distribution de probabilité.

Une convention en statistique qui date du début du développement de cette méthode consiste dans ce cas à répartir de manière uniforme la probabilité sur toutes les valeurs situées entre les bornes min et max (distribution uniforme ; Figure a ci-dessous). Cette convention, connue sous le nom du principe

de Laplace et qui a été généralisée dans le cadre de la méthode de l'entropie maximale [Levine, 1978 ; Gzyl, 1995] est justifiée par ses utilisateurs par le fait que si on ne sait rien sur les probabilités respectives des valeurs au sein de l'intervalle, alors supposer une autre distribution que la distribution uniforme reviendrait à supposer une information qu'on ne possède pas. Mais cette approche a été critiquée notamment par d'éminents mathématiciens et statisticiens [Boole, 1854 ; Fisher, 1973] qui ont souligné que l'hypothèse d'une distribution de probabilité unique en présence d'une information de type min-max revient à ne choisir qu'une seule parmi toutes les distributions possibles ayant le même support (Figure b).

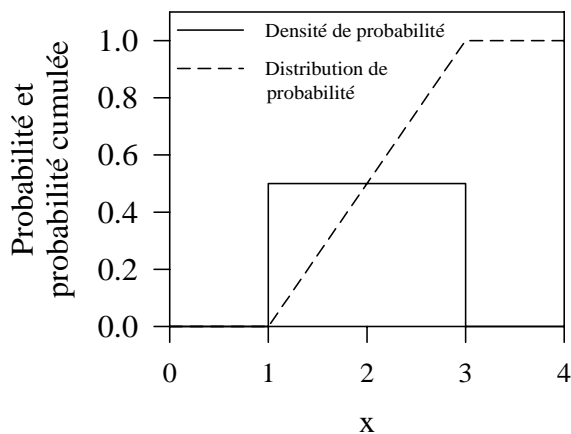


Figure a : Distribution de probabilité uniforme de support [1,3] : fonction de densité de probabilité et fonction de distribution de probabilité associée

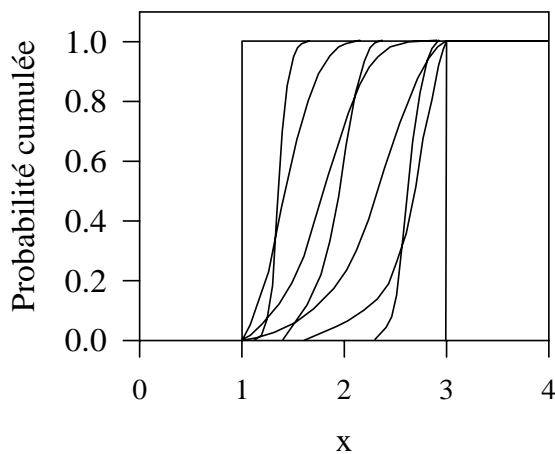


Figure b : Quelques représentants de la famille des distributions de probabilité dont le support est compris dans l'intervalle [1,3]

Une illustration très simple des éventuelles conséquences de l'application du principe de Laplace sous l'hypothèse d'indépendance des paramètres est obtenue en considérant le problème suivant [Ferson, 1996b]. Supposons que l'on ait deux paramètres non reliés, A et B, dont on ne sait que peu de choses si ce n'est que A est situé entre 0 et 1, tandis que B est situé entre 1 et 2. On s'intéresse à la somme de A et B et plus particulièrement à la valeur moyenne de cette somme. Si on fait un calcul

d'intervalle, la somme de A et B est simplement l'intervalle 1-3. La valeur moyenne est l'intervalle tout entier : sur la base de l'information disponible on ne peut pas exprimer de préférence à l'intérieur de cet intervalle. En adoptant maintenant le principe de Laplace, on supposera que les paramètres A et B sont représentés par des fonctions de densité de probabilité uniformes. Dans ce cas la somme de A et B est une fonction de densité de probabilité triangulaire de valeur moyenne 2 (ici égale au mode) et de valeurs minimum et maximum 1 et 3 respectivement. On constate donc que le choix *a priori* d'une distribution de probabilité uniforme a abouti à un résultat beaucoup plus « précis » sur la valeur moyenne qu'avec le calcul d'intervalle. Mais cette précision est artificielle car on a supposé l'équipartition des probabilités alors que rien dans l'information disponible ne permettait d'étayer cette hypothèse. Les approches dites possibilistes [Dubois et Prade, 1980] permettent de prendre en compte l'imprécision sur la valeur des paramètres sans faire d'hypothèse *a priori* sur la forme de la distribution de probabilité à considérer (voir chapitre ci-dessous).

A noter que si dans cette illustration simplifiée, on a fait l'hypothèse d'indépendance entre les deux variables, des éventuelles corrélations peuvent être prises en compte dans les calculs. Mais en l'absence d'informations sur ces corrélations, l'hypothèse d'indépendance est souvent adoptée dans la pratique des évaluations des risques. Dès lors, l'hypothèse *a priori* de distributions uniques a des conséquences importantes sur la propagation de l'incertitude.

2.3. Calcul d'intervalle

Si on estime que les informations à disposition concernant certains paramètres ne permettent pas de définir des distributions de probabilité statistiquement représentatives, mais uniquement d'identifier des bornes min et max sur les valeurs des paramètres intervenant dans le modèle d'exposition, un calcul d'intervalle permet également d'obtenir des bornes min et max sur le résultat du calcul de risque. Ces intervalles sur les paramètres expriment alors une incertitude liée à de l'imprécision (manque de connaissance). Les bornes sur le résultat du modèle sont obtenues directement dans le cas d'un modèle linéaire simple, ou alors en utilisant des algorithmes de minimisation si des minima locaux peuvent être rencontrés pour des valeurs intermédiaires des paramètres [Press, 1989].

Reprenant les bornes utilisées pour le calcul Monte Carlo précédent, on peut calculer facilement les bornes min et max sur l'excès de risque individuel. On obtient respectivement $1,9 \times 10^{-5}$ et $8,2 \times 10^{-4}$. Le calcul Monte Carlo avait donné, quant à lui, des valeurs situées entre 4×10^{-5} et 5×10^{-4} (Figure 7). Cet intervalle est plus restreint que celui obtenu par calcul d'intervalle du fait que sous l'hypothèse d'indépendance entre les paramètres du modèle, les combinaisons de valeurs limites ou extrêmes sont très peu probables.

Si un nombre supérieur d'itérations avait été utilisé, des valeurs plus proches des bornes du calcul d'intervalle auraient pu être obtenues, mais avec des fréquences d'apparition extrêmement faibles. Dès lors que la distribution sert à définir des intervalles de confiance ou des percentiles, ces valeurs extrêmes sont éliminées. Cet effet « moyennant » (on parle de compensation d'erreurs) du calcul Monte Carlo classique a motivé le développement de méthodes alternatives pour traiter les cas où l'hypothèse de distributions uniques peut difficilement être justifiée sur la base des informations disponibles.

Mais l'inconvénient du classique calcul d'intervalle est bien entendu qu'il ne permet aucune discrimination au sein de l'intervalle min-max ainsi défini. Lorsqu'il s'agit de choisir une valeur pour le processus décisionnel, et compte tenu du contexte particulièrement sensible de l'EQRS, la valeur max s'impose d'elle-même, ce qui revient à adopter une attitude très pessimiste. Cette approche peut parfois être jugée suffisante dans les cas extrêmes :

- le cas favorable où même la valeur max est en deçà d'une valeur jugée acceptable par l'autorité sanitaire ;
- le cas inverse où la valeur min est supérieure à une valeur jugée acceptable par l'autorité sanitaire.

Mais pour les cas intermédiaires, une graduation de la vraisemblance est souhaitable pour alimenter le processus décisionnel.

2.4. Analyse de sensibilité

Une pratique assez courante en EQRS consiste à estimer un ERI ou un nombre de cas en excès pour des valeurs jugées raisonnables des paramètres du modèle, puis à faire varier individuellement chaque paramètre (par exemple de $\pm 10\%$ ou plus fréquemment sur la gamme de valeurs possibles) pour exprimer l'effet sur le résultat du calcul.

Il s'agit là d'une forme simplifiée d'analyse de sensibilité qui présente l'inconvénient de ne pas tenir compte d'écartés simultanés des valeurs des paramètres par rapport aux valeurs raisonnables considérées. Elle peut donc conduire à fortement sous-estimer l'incertitude relative au résultat et ne permet pas d'identifier correctement les paramètres les plus influents.

Une démarche plus générale en analyse de sensibilité consiste à utiliser la technique des Plans d'expériences [Schimmerling,1994] qui permet de mesurer les écarts dus à des écarts simultanés des paramètres. L'analyse statistique des résultats obtenus lors des simulations Monte Carlo comme celle illustrée précédemment permet également d'obtenir des mesures de sensibilité tenant compte de la variation simultanée de l'ensemble des paramètres.

3. Signification et interprétation du résultat

Quelles que soient les limites des calculs effectués, voici quelques exemples de conclusions tirées à la suite d'évaluation des risques sanitaires :

« ... pour 94 251 exposés pendant 25 ans, cela correspond à un excès de cas de cancer, dû à l'UIOM dans **l'ensemble de la population de la zone d'étude** de 18 cas. » [Glorennec, 2001]

« Dans l'Allier, on a estimé à environ 25 le nombre de cas de cancers cutanés en excès **qui surviendraient sur 70 ans, soit deux cas tous les 5 ans.** » [InVS, 2002]

« Si on effectue l'hypothèse que 80 % de la population urbaine fréquente des hypermarchés, pour le scénario le plus pénalisant, le nombre de cancers en excès attribuables **annuellement** à l'exposition au tétrachloroéthylène dans les hypermarchés est compris entre 0,2 et 11,3. » [INERIS, 2002]

« Le nombre de cas en excès attribuables à l'exposition par inhalation à l'ensemble des composés cancérogènes retenus dans la quantification du risque **pouvant survenir au cours de la vie de la population de la zone d'étude** est de 0,03 en moyenne. » [INERIS, 2003b]

« **l'impact total moyen annuel** des émissions concernées s'élève à 22 cas de cancers en excès attribuables aux UIOM. » [SFSP, 1999]

Une fois exprimés, il est nécessaire de s'interroger sur leur signification et d'en dégager l'interprétation à des fins décisionnelles, l'EQRS ayant pour objectif d'apporter des éléments pour permettre une prise de décision.

1.1. Signification du calcul d'un excès de cas

Quelle que soit la validité scientifique du calcul du nombre de cas en excès dans une population, il est nécessaire d'exprimer la signification qu'il recouvre.

Quelle que soit la durée de la période d'exposition de la population concernée, cet excès est attendu pour une période de 70 ans correspondant à la vie entière. Cela tient au fait que l'ERU est déterminé à partir d'une exposition vie entière et que la cohérence mathématique conduit à pondérer la dose d'exposition estimée pour la durée de la période d'exposition, à la vie entière. Autrement dit, le risque encouru est le même quelle que soit la durée pendant laquelle la dose totale d'exposition a été reçue par la population concernée.

Bien évidemment, nul ne peut prédire à quel moment surviendront ces cancers au cours des 70 ans. C'est pour cela que certains auteurs expriment leurs résultats sous forme d'un excès de cas annuel sous l'hypothèse que l'incidence annuelle de survenue de ces excès de cas sera identique chaque année.

On peut éclairer la signification de ce résultat en reprenant les hypothèses fortes qui conditionnent le calcul de l'excès de risque. Elles sont :

- le risque de développer un cancer vie entière est dans les très faibles doses proportionnel non seulement à la dose journalière reçue mais également à la durée de l'exposition rapportée à l'espérance de vie de l'espèce considérée. Cette hypothèse n'est acceptée qu'à partir d'une certaine durée d'exposition ;
- la période d'exposition au cours de la vie n'intervient pas sur l'excès de risque de cancer, les effets sont les mêmes ;
- le mode continu ou discontinu de l'exposition au cours du temps n'intervient pas sur le risque de cancer. Si l'exposition n'est pas continue, la durée d'exposition totale est définie comme la somme de chacune des durées d'exposition élémentaires ;
- quel que soit l'âge de l'individu considéré (et par conséquent son espérance de vie), on lui attribue la même valeur de risque. Autrement dit, qu'il reste 1 an ou 50

ans à vivre à un individu, on lui affecte la même probabilité de développer un cancer. On peut donc parler d'un excès de risque potentiel, qui ne tient pas compte d'éventuels décès survenant avant l'apparition de la pathologie considérée.

Remarque : Afin de calculer un nombre annualisé de cas de cancers, il est suggéré de calculer un excès de risque annualisé en divisant l'excès de risque vie-entière par $T_{vie} = 70$ ans puis d'utiliser la loi binomiale afin d'obtenir l'espérance de ce nombre annualisé ainsi que les bornes de l'intervalle contenant 95 % des valeurs possibles. Néanmoins, ces estimations sont fondées implicitement sur l'hypothèse que l'excès de risque individuel lié à l'exposition est constant sur toute la durée de vie de l'individu. On sait que ce postulat n'est pas juste. L'exemple du tabac est très clair : lorsque la personne arrête de fumer, il a été établi qu'au bout de quelques années, selon l'ancienneté et l'intensité du tabagisme, sa probabilité de développer un cancer du poumon revient au même niveau qu'un non fumeur. Cette probabilité ne reste donc pas identique tout au long de la vie de la personne. Ces estimations annualisées (et non annuelles) sont difficilement interprétables.

1.2. Interprétation de l'excès de cas calculé

Connaître la signification mathématique du nombre de cas en excès calculé ne règle pas pour autant l'interprétation qui doit en être faite. Cette interprétation sera liée à la confiance et donc la vraisemblance du calcul et donc du résultat obtenu.

Les limites du calcul portant sur l'ERU, la population et la dose d'exposition estimée, les questions à se poser sont nombreuses pour répondre à cette vraisemblance : quelle sont les personnes réellement concernées par cette prédiction ? A quel âge survient la pathologie et y a-t-il compatibilité avec la période d'exposition ? Quelle est l'évolution de la population en nombre et en caractéristiques ?

L'idéal serait que l'on puisse mesurer l'écart entre une situation réelle d'une population exposée pendant une période donnée et composée d'individus de tous âges, et une situation expérimentale d'un groupe d'individus d'âge homogène que l'on suit pendant la durée d'exposition. Cette confrontation permettrait d'aboutir à deux constats :

- l'excès de cas établi dans le cadre de la quantification du risque est supérieur à l'incidence observée : l'EQRS surestime donc l'impact sanitaire. Il conviendra de s'interroger sur les incertitudes propagées par la VTR et le calcul de l'exposition ;

- l'excès de cas établi dans le cadre de la quantification du risque est inférieur à l'incidence observée : il ne sera malheureusement pas possible de conclure à la précision de l'estimation, mais celle ci pourra être discutée au regard des autres facteurs de risque de la pathologie concernée et de leur fraction de risque attribuable respectif.

1.3. Conclusion

Ce paragraphe illustre bien que le nombre de cas en excès est une expression du résultat sous une forme plus compréhensible. Il est cependant nécessaire de conserver quelques éléments d'interprétation sous peine de tirer des conclusions erronées.

Tout d'abord, il s'agit d'un nombre de cancers en excès, au sens où ces cancers sont attribués à une exposition donnée. Il ne tient pas compte du nombre de cas de cancer « naturels » correspondant à la même pathologie et pouvant apparaître dans la population étudiée.

Ensuite, il s'agit d'un nombre de cas de cancers potentiels, au sens où il ne tient pas compte des différentes causes de mortalité et en particulier de la mortalité naturelle. Il est évident que compte tenu des différentes causes de mortalité et du délai potentiellement existant entre l'exposition et le développement d'un cancer, une fraction de ces cancers potentiels ne se développera pas. Ainsi, on peut simplement dire que si toutes les estimations et toutes les hypothèses faites dans le calcul d'impact sont correctes, alors la borne supérieure de l'intervalle contenant 95 % des valeurs possibles est une estimation majorante du nombre de cancers en excès qui peuvent se développer au sein de la population étudiée.

Enfin, la robustesse du résultat reste limitée, même si la démarche comprend une analyse d'incertitude ou de sensibilité, car il n'est pas possible de quantifier l'erreur ou l'incertitude liées aux principales inférences de la démarche exposées tout au long du document.

BIBLIOGRAPHIE

ASTEE (2003). Guide pour l'évaluation du risque sanitaire dans le cadre de l'étude d'impact d'une UIOM, Nov. 2003.

Bonvallet N., Dor F. (2002). Valeurs toxicologiques de référence ; méthodes d'élaboration. InVS, Saint-Maurice, 81 pp.

Boole G. (1854). An investigation of the laws of thought, on which are founded the mathematical theories of logic and probability. Walton and Meberly, London.

Burke T., Anderson H., Beach N., Colome S., Drew R.T., Firestone M., Hauchman F.S., Miller T.O., Wagener D.K., Zeise L. et al. (1992). Role of exposure databases in risk management. Arch Environ Health. 1992 Nov-Dec; 47(6): 421-9.

Casti J. (1990). Searching for certainty. William Morrow (Ed.), New York.

CE (1993) – Directive 93/67/CEE du 20 juillet 1993 établissant les principes d'évaluation des risques pour l'homme et pour l'environnement des substances notifiées conformément à la directive 67/548/CEE du Conseil. Journal officiel des Communautés européennes.

Chilès J.P., Delfiner P. (1999). Geostatistics: Modeling Spatial Uncertainty. Wiley, New York.

Commissions des Communautés Européennes (2000) Annexe III de la communication de la commission sur le recours au principe de précaution. Bruxelles. 29p.

Conover W., Iman R. (1982). A distribution-free approach to inducing rank correlation among input variables. Technometric, 3, 311-334.

Dor F., Bonnard R., Gourier-Fréry C., Cicoella A., Dujardin R., Zmirou D. (2003) Health risk assessment after decontamination of the beaches polluted by the wrecked Erika Tanker. Risk Analysis, 23 (6), 1235-1244.

Eastern Research Group, Inc. (2000). Report on the peer review of the Hudson River PCBs human health risk assessment. For the US- Environmental Protection Agency. September 2000. (final report may 2004).

Efron B. (1979). Bootstrap methods: Another look at the jackknife. *The Annals of Statistics*, 7, 1-26.

European Commission (2003). The future of risk assessment in the European union. The second report of the harmonisation of risk assessment procedures. April 2003.

Ferson S., Ginzburg L. et Akcakaya R. (2004). "Whereof one cannot speak: when input distributions are unknown". *Risk Analysis* (in press). 2004.

Ferson S., Ginzburg L. (1996a). Different methods are needed to propagate ignorance and variability. *Reliability Engineering and System Safety*, 54, 133-144.

Ferson S. (1996b). What Monte Carlo methods cannot do. *Human and Environmental Risk Assessment*, 2, 990-1007.

Ferson S., Ginzburg L. (1995). Hybrid Arithmetic. Dans : ISUMA-NAFIPS'95, IEEE Computer Society Press, Los Alamitos, Californie, 619-613.

Ferson S., Long T. (1994). Conservative uncertainty propagation in environmental risk assessments. *Environmental Toxicology and Risk Assessment*. ASTM STP 1218, Ed. J.S. Hughes. American Society for Testing and Materials, Philadelphia, 97-110.

Fine T. (2001). Imprecise probability for complex environments. SnssIT PI meeting, 19 avril 2001, Cornell, USA.

Gérin M., Gosselin P., Cordier S., Quénel P., Dewailly E. (2003). *Environnement et santé publique. Fondements et pratiques*. Editions TEC & DOC.1023p.

Glorennec P, Nourry L, Quenel P. (2002). Impact sanitaire à court terme de la pollution atmosphérique urbaine dans le Nord-ouest de la France. *Environnement, Risques et Santé*; 1(3):157-163.

Glorennec P, Zmirou D, Peigner P. (2001). Impact sanitaire passé et actuel de l'usine d'incinération des ordures ménagères d'Angers. Cellule Inter Régionale d'Epidémiologie (CIRE) Ouest, editor. 1-52. 31-12-2001. Rennes, France, Direction régionale des affaires sanitaires et sociales de Bretagne.

Gzyl H. (1995). The Method of Maximum Entropy. In: *Series on Advances in Mathematics for Applied Sciences*, F. Bellomo and N. Brezzi (Eds.), Vol. 29, World Scientific Publishing Co.

Hubert P. (2003). Pour un meilleur usage du risque attribuable en santé environnementale. *Environnement, Risques & Santé*. Vol. 2, No 5, pp. 266-278.

INERIS (2003a). Evaluation des risques sanitaires dans les études d'impact des installations classées. Guide méthodologique.

INERIS (2003b) Approche sectorielle de l'évaluation du risque sanitaire. Installations émettrices de butadiène et co-monomères. Synthèse.

INERIS (2002). Evaluation des risques sanitaires liés aux émissions de tétrachloroéthylène par 2 installations françaises de nettoyage à sec.

INSERM (1997). Effets sur la santé des principaux types d'exposition à l'amiante. Editions INSERM P, editor. 1-375. Expertise collective.

INSERM (1999). Plomb dans l'environnement : quels risques pour la santé ? INSERM.

Institute for Environment and Health (1999). Risk assessment approaches used by UK Government for evaluating human health effects of chemicals. Report of a workshop organised by the Risk Assessment and Toxicology Steering Committee. Government/Research councils initiative on risk assessment and toxicology.

INVS (2000a). Guide pour l'analyse du volet sanitaire.

InVS (2000b). Impact sanitaire des opérations de nettoyage consécutives à la pollution engendrée par le naufrage de l'Erika : évaluation et prévention. *Synthèse des données disponibles et recommandations*. Département Santé Environnement. Institut de Veille Sanitaire, editor.

InVS (2000c). Evaluation des risques sanitaires encourus par les populations riveraines après une exposition prolongée aux polluants de la décharge d'ordures ménagères au lieu dit La Bistade.

InVS (2002). Exposition chronique à l'arsenic hydrique et risques pour la santé.

InVS (2003). Analyse descriptive d'une pollution industrielle chronique à partir des données disponibles : aide-mémoire, InVS, 32 p.

InVS (2004) – Le stockage des déchets et la santé publique. Institut national de la Veille Sanitaire, version 3, Septembre 2003.

IPSN (2002) – Dose collective. Indications et contre-indications. Document de l'Institut de Protection et de Sûreté Nucléaire. EDP Sciences.

Levine R ., Tribus M. (1978). The maximum entropy formalism. MIT Press, Cambridge.

Masson N. (2004) Délimitation de la zone d'étude autour de sites industriels – *Etat des lieux et propositions*. ENSP. Mémoire d'ingénieur du génie sanitaire.

NRC (1983) – Committee on the institutional means for assessment of the risk to public health. Risk assessment in the federal government: managing the process. National Research Council, Washington.

OMS (1999). International Programme on Chemical Safety. *Principles for the Assessment of Risks to Human Health from Exposure to Chemicals*. Environmental Health Criteria 210, World Health Organization, Geneva, Switzerland.

OMS (2000). International Programme on Chemical Safety. *Human Exposure Assessment*. Environmental Health Criteria 214, World Health Organization, Geneva, Switzerland.

OMS (2001) Regional Office for Europe. Quantification of the health effects of exposure to air pollution. European Center for Environment and Health, Copenhagen.

Oreskes N., Shrader-Frechette, Belitz K. (1994). Verification, validation, and confirmation of numerical models in the earth sciences. *Science*, Vol. 263, pp.641-646.

Pirard P, Hubert P. (2000). Le radon en Bretagne Evaluation de l'exposition et du risque associé. SEGR/00-79. Fontenay-aux Roses, France, IPSN Institut de Protection et de sûreté Nucléaire. Note technique.

Press W., Flannery B., Teukolsky S., Vetterling W. (1989). *Numerical Recipes. The art of scientific computing*. Cambridge University Press.

Rabl A. (2001). Pourquoi quantifier la valeur monétaire des bénéfices environnementaux ? *Pollution atmosphérique 2001; numéro spécial : Combien vaut l'air propre ?* :5-14.

Saporta G. (1990). *Probabilités, Analyse des Données et Statistique – Editions Technip* 1990.

Schimmerling P. (1994). *Pratique des plans d'expérience*. Lavoisier TEC & DOC.

Sexton K., Selevan S.G., Wagener D.K., Lybarger J.A. (1992). Estimating human exposures to environmental pollutants: availability and utility of existing databases. *Arch Environ Health*. 1992 Nov-Dec;47(6): 398-407.

SFSP (1999). L'incinération des déchets et la santé publique : bilan des connaissances récentes et évaluation du risque. *Santé et Société* 1999; 7:1-368.

Verger P., Cherie-Challine L. (2000). Evaluation des conséquences de l'accident de Tchernobyl en France. Institut de Veille Sanitaire (InVS), Institut de Protection et de Sureté Nucleaire (IPSN), editors. 1-62.

US-EPA (1992). Guidelines for Exposure Assessment., Risk Assessment Forum, Washington, DC, 600Z-92/001.

US-EPA (1995). Guidance for Risk Characterization. Science Policy Council. Washington, DC.

US-EPA (1998). Methodology for Assessing Health Risks Associated with Multiple Pathways of Exposure to Combustor Emissions. EPA 600/R-98/137.

US-EPA (2005). Supplemental guidance for assessing susceptibility from early-life exposure to carcinogens. EPA 630/R-03/003F.

Vose D. (1996). Quantitative risk analysis – A guide to Monte-Carlo simulation modelling. Wiley, New York.

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : lettre de saisine

Annexe 2 : fiches exemples

Annexe 3 : éléments critiques lors de l'étape
d'évaluation de l'exposition

Annexe 4 : documents utiles

ANNEXE 1

La lettre de saisine

ANNEXE 2

Fiches exemples

- **UIOM d'Angers**
- **Décharge d'ordures ménagères au lieu-dit La Bistade**
- **PRQA Bretagne**
- **Groupe Radioécologie Nord-Cotentin**

FICHE : UIOM D'ANGERS

I. CONTEXTE

L'usine d'incinération d'ordures ménagères (UIOM) d'Angers (157 000 habitants, 230 000 pour l'agglomération, Maine et Loire) est exploitée depuis 1974 par le District de l'agglomération Angevine. Sa capacité est de 100 000 tonnes/an. Située en limite d'agglomération et à proximité de cultures maraîchères, elle suscite une inquiétude chez les riverains, qui ont réclamé en Commission Locale d'Information et de Surveillance (CLIS) une étude épidémiologique. De la mise en service jusqu'aux travaux de mise aux normes (de arrêté de 1991) débutés en 1999, les rejets de l'UIOM étaient dépoussiérés.

1. Quelle est la question posée ?

Les questions

Est-il pertinent d'envisager des mesures de prévention (réduction des expositions, par exemples alimentaires) ou de prise en charge sanitaire (ex : saturnisme) ?

Est il pertinent, comme le réclame la population, de faire une étude épidémiologique ?

1.1. Qui pose la question ?

La population à la CLIS (Commission Locale d'Information et de Surveillance), le Préfet à la DDASS, la DDASS à la cellule Inter-régionale d'épidémiologie (CIRE) Ouest.

1.2. Quelles sont les attentes (sociales, politiques, etc.) ?

Les attentes

Sociales : l'incinérateur a-t-il eu un impact sur la santé des riverains ? En a t il après mise au normes ? Demande persistante d'étude épidémiologique.

Administratives : pertinence de mesures de gestion (vis-à-vis de la zone maraîchère, notamment), de prise en charge sanitaire (dépistage), réponse à la population.

2. Méthodes disponibles

Du fait d'effets attendus peu spécifiques des polluants issus de l'incinération des déchets, d'effets différés et de risques individuels faibles, la seule démarche envisageable est celle dite d' « évaluation des risques », également retenue par d'autres travaux récents sur le sujet. En effet, dans le domaine des risques environnementaux, l'épidémiologie est confrontée au fait que :

- les pathologies liées aux expositions environnementales sont multifactorielles et donc peu spécifiques de ces expositions, d'où la difficulté de relier un effet à une source particulière ;
- la difficulté de mesure des expositions est délicate et les inévitables erreurs de classification (des exposés classés non exposés et *vice versa*) affectent la puissance des études épidémiologiques, c'est-à-dire leur aptitude à détecter un risque qui existe.

L'épidémiologie doit être appliquée de manière pertinente selon le calendrier des événements considérés ; elle ne permet pas forcément d'étudier :

- des risques à long terme liés au fonctionnement actuel, du fait de la latence ;
- des risques à court terme liés au fonctionnement passé, si les données statistiques sanitaires correspondantes ne sont plus accessibles et exploitables.

Concernant les effets susceptibles de se produire maintenant ou plus tard dans la population du fait d'expositions passées ou présentes, la démarche d'évaluation des risques permet, en estimant un ordre de grandeur du nombre de cas attendu, d'évaluer la pertinence et la faisabilité d'une approche épidémiologique.

2.1. Descripteurs de l'exposition

Le descripteur de l'exposition est la dose externe, estimée à partir :

- des mesures disponibles (notamment au titre de la législation installation classée pour la protection de l'environnement) des rejets ;
- de la modélisation de la dispersion atmosphérique des rejets dans l'environnement (logiciel POL'ER) ;
- de la modélisation du comportement des substances dans l'environnement (logiciel multimédia CalTox), pour les polluants ingérés (plomb, cadmium, dioxines) ;
- des scénarios (paramètres humains) d'exposition.

2.2. Choix de la population

La population d'étude a été déterminée selon deux critères : densité et contamination de l'environnement. L'UIOM étant située en ville, la zone la plus impactée est également la plus peuplée. La zone d'étude correspond précisément à des quartiers INSEE, base de comptage de la population, situés à l'intérieur d'une zone où les concentrations atmosphériques sont supérieures au 1/10^e de la concentration maximale.

2.3. Choix des relations dose-effet utilisées

2.3.1. Relations dose-effet utilisées

Les valeurs toxicologiques de référence utilisées pour l'ensemble des polluants (une vingtaine au départ) sont celles utilisées par l'expertise collective de la Société Française de Santé Publique¹⁷, actualisées. Cf. annexe.

¹⁷ Société Française de Santé Publique. L'incinération des déchets et la santé publique : bilan des connaissances récentes et évaluation du risque. Santé et Société 1999 ; 7:1-368.

NB : pour les dioxines, deux valeurs toxicologiques de référence sont utilisées : celle de l'OMS (Dose Journalière Admissible) et celle de l'US-EPA (Excès de risque unitaire par voie orale).

II. INDICATEURS DE RISQUE

1. Choix des indicateurs

Pour les effets déterministes (*i.e.* avec un seuil d'action supposé) on a calculé des ratios ou quotients de danger (notés QD). Le QD est le rapport de la dose reçue à la dose considérée sans effet.

Pour les effets à court terme (irritants respiratoires), les expositions annuelles sont comparées (par calcul des ratios de danger) aux valeurs toxicologiques de référence établies pour une exposition chronique et les valeurs journalières comparées aux valeurs toxicologiques de référence établies pour la même durée d'exposition lorsqu'elles existent. Pour les effets cancérigènes (Cd), on a calculé un risque individuel moyen (Excès de Risque individuel noté ERI) par quartier et l'impact sanitaire (IS), nombre de cas en excès attendu.

L'ERI a été calculé pour une personne ayant habité à proximité de l'usine pendant 25 ans (de 1975 à 2000). La possibilité d'apparition d'effets déterministes a été estimée en fonction de la concentration moyenne inhalée (sur périodes journalières et annuelles) avant mise aux normes. Pour les effets cancérigènes, les doses cumulées sur l'ensemble de la période ont été utilisées.

Le risque « futur » a été calculé pour une personne s'installant dans la zone d'étude pour 30 ans au moment de la mise aux normes, sur la base des immissions actuelles.

2. Expression des résultats

Les résultats sont exprimés (et discutés) en :

- concentrations environnementales attribuables à l'UIOM ;

- expositions attribuables ;
- quotient de danger ou ERI et nombre de cas pour les effets sans seuils.

III. INCERTITUDE ET VARIABILITE

1. Prise en compte de l'incertitude

Une analyse de sensibilité a été réalisée sur la dose d'exposition (pour les polluants dioxyde de soufre, dioxines) présentant le risque le plus élevé. Elle consiste à affecter d'autres valeurs plausibles aux paramètres d'entrée concourant le plus à l'incertitude et à comparer le résultat ainsi obtenu avec celui de l'évaluation des risques proprement dite. L'objectif est de situer l'évaluation initiale par rapport à d'autres estimations possibles.

Les résultats ont été comparés avec d'autres évaluations de risque et mesures de contamination du milieu sur d'autres usines anciennes.

2. Prise en compte de la variabilité

Pour discuter le risque correspondant à un sous-groupe particulier de population on a étudié des scénarios alternatifs dont un scénario pessimiste (individu riverain qui réside depuis toujours dans la zone la plus polluée avec une auto-consommation correspondant à un mode de vie rural) pour étudier la variabilité inter-individuelle.

IV. RESTITUTION

1. Restitution du résultat

Le protocole indiquait que les résultats seraient rendus publics et, à la demande expresse du Préfet, et que « la communication, les relations avec les partenaires [...] sont du ressort de la DDASS ».

Remise de rapports techniques à la DDASS en mars 2002.

Réunion de la CLIS (après plusieurs reports), présidée par le sous Préfet, fin juin 2002 :

- présentation de l'étude par la CIRE ;
- débat, réponse aux questions (CIRE, InVS) notamment sur la (non) pertinence d'un dépistage du lait des femmes allaitantes et sur la (non) pertinence d'une étude épidémiologique spécifique à Angers, au vu notamment du nombre de cas attendus.

Aucun écho médiatique ni aucune autre forme de communication pro-active.

Article du « Journal du Dimanche », le 18 août 2002 : « Angers : les dix-huits morts « probables » de la dioxine ». Décalage entre le titre et le contenu de l'article.

2 octobre 2002 : diffusion du compte rendu de la CLIS.

2. Perception par rapport aux attentes

Réserves de l'association de riverains sur le rapport (choix de la zone d'étude, nombreuses incertitudes, non préconisation d'une étude épidémiologique et d'un dépistage). Acceptation des résultats et des arguments CIRE/InVS lors de la CLIS.

Bonne perception du rapport et de la présentation des résultats lors de la CLIS par les partenaires du projet (municipalités et leurs services, services de l'Etat, représentation de la population), associés dès le départ au travers d'un comité de pilotage animé par la DDASS.

3. Perception par d'autres populations

Mauvaise perception (après les articles de journaux) de l'affaire par les ministères.

Mauvaise perception de l'affaire par les professionnels de santé environnementale, notion d'échec de communication d'un risque faible.

Mauvaise perception de la communication des résultats par l'auteur du rapport. Pour les dioxines, fort décalage entre le rapport, qui centre la discussion sur l'exposition attribuable par rapport à l'exposition ubiquitaire, et ce qui est retenu (le nombre de cas).

Bonne perception scientifique de l'étude par les pairs.

V. REFERENCES (RAPPORTS, NOTES, BIBLIOGRAPHIE)

Saisine de la CIRE Ouest (DDASS 49, 2 sept. 99).

Evaluation du risque sanitaire lié au fonctionnement de l'Usine d'Incinération d'Ordures Ménagères d'Angers. Etude de faisabilité et protocole de l'évaluation des risques sanitaires. CIRE Ouest Rennes. Juillet 2001.

Rapport final « impact sanitaire passé et actuel de l'UIOM d'Angers » (CIRE Ouest, décembre 2001).

Expertise scientifique du rapport final (InVS, février 2002).

Remise à la DDASS du rapport final en mars 2002.

Compte rendu de la CLIS (préfecture 49, octobre 2002).

Article scientifique publié : Glorennec P, Zmirou D, Bard D. Public health benefits of compliance with current E.U. emissions standards for municipal waste incinerators: A health risk assessment with the CalTox multimedia exposure model. Environ Int 2005; 31(5):693-701.

FICHE : DECHARGE D'ORDURES MENAGERES AU LIEU-DIT LA BISTADE¹⁸

I. CONTEXTE

La décharge située au lieu-dit La Bistade (région Nord Pas de Calais) est en activité depuis 1977. Elle est proche de deux communes comportant plusieurs groupes d'habitations. La première, Sainte Marie-Kerque est située sous le vent et est distante de la décharge d'environ 1 km ; la deuxième, Saint Pierre-Brouck est au vent à environ 400 m. En outre, le hameau de la Bistade commun à ces deux communes est constitué de quelques habitations à proximité immédiate de la décharge. Celle-ci est actuellement autorisée à recevoir et traiter quotidiennement 400 tonnes de déchets dont la majorité sont des ordures ménagères. Elle est implantée dans une grande zone de champs agricoles et la rivière Aa coule à proximité. Depuis de nombreuses années, la population résidant autour de ce centre d'enfouissement s'inquiète des conséquences de cette activité sur son état de santé.

1. Quelle est la question posée ?

Après discussion avec les services déconcentrés de l'Etat et la CIRE, la question a été formulée ainsi : quels sont les risques sanitaires encourus par la population vivant à proximité de la décharge d'ordures ménagères, après une exposition prolongée aux polluants émanant de cette décharge ?

2. Qui pose la question ?

Pour répondre à l'inquiétude des populations, la DRASS a sollicité l'InVS le 28 juin 1999.

¹⁸ Informations extraites du rapport d'études publié en novembre 2000.

3. Quelles sont les attentes (sociales, politiques, etc.) ?

Les attentes sont sociales. Deux études épidémiologiques ont été menées ; toutefois, compte tenu de la taille très modeste de la population et de la nature peu spécifique des effets sanitaires, le tout dans un contexte favorisant les biais de sélection et d'observation, la démarche épidémiologique atteignait ses limites pour **estimer et caractériser l'importance des problèmes sanitaires potentiels.**

Politiquement, cette étude avait pour but de compléter la compréhension de la situation sur un plan sanitaire afin de mieux éclairer la décision.

II. METHODES DISPONIBLES

Compte tenu de l'inapplicabilité de la démarche épidémiologique pour les raisons citées ci-dessus, la DRASS et l'InVS ont choisi de conduire une étude d'évaluation quantitative du risque.

1. Descripteurs de l'exposition

Le descripteur de l'exposition est la dose externe, estimée à partir :

- des mesures des polluants dans l'air issue d'une campagne réalisée les 15 et 16 juin 2000 ;
- des scénarios (paramètres humains) d'exposition.

2. Choix de la population

La détermination de la zone d'étude s'appuie d'une part sur la localisation des lieux de résidence de population d'où ont émané les plaintes sanitaires enregistrées et d'autre part sur la capacité de diffusion des émissions de polluants. Ainsi, des effets sanitaires ont essentiellement été déclarés par les habitants du hameau de La Bistade. Par ailleurs, compte tenu de la rose des vents de la région, la diffusion des polluants s'effectue

principalement en direction du village de Saint-Pierre Brouck. Les vents sont orientés plus rarement vers le village de Sainte-Marie Kerque.

En conséquence, la zone d'étude dans laquelle la population concernée réside, s'étend du village de Sainte-Marie Kerque à celui Saint-Pierre Brouck, le lieu-dit La Bistade étant situé quasiment en son milieu. Selon les données disponibles, le nombre d'habitants, tous âges confondus à partir de 5 ans, se répartit comme suit sur les deux communes : 769 personnes à Saint-Pierre Brouck, 1 249 à Sainte-Marie Kerque et 228 au hameau La Bistade.

3. Choix des relations dose-effet utilisées

3.1. Relations dose-effet utilisées

Les valeurs toxicologiques de référence utilisées pour les 13 polluants étudiés ont été recherchées en consultant les bases de l'Organisation Mondiale de la Santé, le Centre International de Recherche sur le Cancer, l'Agence Américaine de protection de l'Environnement (US-EPA), l'*Agency for Toxic Substances and Disease Registry*.

Les critères retenus pour la sélection des VTR sont : (i) la préférence pour les études en population humaine par rapport aux études animales ; (ii) l'explicitation des facteurs de sécurité retenus ; (iii) la cohérence avec la voie d'exposition choisie (inhalation). Toutes choses égales par ailleurs, la VTR la plus conservatoire a été retenue, par prudence.

III. INDICATEURS DE RISQUE

1. Choix des indicateurs

Pour les effets non cancérogènes, c'est le résultat d'un ratio ou quotient de danger (QD), c'est-à-dire le rapport entre la dose d'exposition et la valeur toxicologique de référence.

Pour les effets cancérogènes, un excès de risque individuel (ERI) est calculé, produit de la dose d'exposition par l'excès de risque unitaire (ERU) du polluant considéré.

Le nombre de cas supplémentaire de leucémies dans la population au cours de la période d'étude est calculé et mentionné dans la discussion.

2. Expression des résultats

Les résultats sont exprimés (et discutés) en :

- concentrations maximales dans l'air autour de la décharge ;
- ratios de danger QD ou ERI et nombre de cas pour le benzène.

IV. INCERTITUDE ET VARIABILITE

La variabilité des résultats de la campagne de mesure est discutée en fonction du polluant. Ils sont comparés aux valeurs fournies par les réseaux de surveillance de la qualité de l'air. La durée d'exposition de 50 ans est quant à elle mise en regard du percentile 75 de la durée de résidence (14,5 ans).

Les ratios de danger sont très inférieurs à la valeur repère (1) avec un scénario maximaliste. Il n'y a pas d'analyse quantitative des incertitudes et de la variabilité.

V. RESTITUTION

1. Restitution du résultat

L'InVS en collaboration avec le CIRE Nord a rédigé un rapport publié en novembre 2000. Une réunion de restitution des résultats a été organisée avec la DRASS, la DDASS, la CIRE, les médecins des communes concernées, les associations de riverains de la décharge.

2. Perception par rapport aux attentes

D'emblée, le rapport a été rejeté par les associations de riverains et les médecins des communes. Une incompréhension notable sur la nature du travail effectué et sur l'interprétation des résultats formulée par l'InVS est ressortie de la présentation.

Après longue discussion, les médecins ont mieux apprécié les conclusions du travail. Les associations sont restées sur leurs positions.

Pourtant, l'InVS et les autorités sanitaires ont mis en avant la convergence des conclusions de toutes les études sanitaires. Elles indiquent la mise en évidence d'un impact de la décharge sur la santé des riverains.

Il a été finalement décidé la rédaction d'une note à destination du préfet de région, reprenant l'ensemble des conclusions de toutes les études à caractère sanitaire menées dans la population autour de cette décharge et montrant leur convergence.

3. Perception par d'autres populations

Sans objet.

VI. REFERENCES (RAPPORTS, NOTES, BIBLIOGRAPHIE)

InVS (2000). Evaluation des risques sanitaires encourus par les populations riveraines après une exposition prolongée aux polluants de la décharge d'ordures ménagères au lieu dit La Bistade.

FICHE : PRQA BRETAGNE

I. CONTEXTE

1. Quelle est la question posée ?

« Au moins dans un premier temps, il serait utile de disposer de la prévision, au vu des connaissances disponibles, du nombre annuel de décès par cancer du poumon attribuables au radon dans la région ainsi que des hypothèses et incertitudes de cette estimation ».

2. Qui pose la question ?

La question est posée par le service santé environnement de la DRASS de Bretagne, dans un courrier du 16 novembre 1998 adressé au directeur de l'IPSN. Elle s'intègre dans le cadre du Plan régional sur la qualité de l'air (PRQA).

3. Quelles sont les attentes (sociales, politiques, etc.) ?

L'attente de la DRASS Bretagne est une aide à la décision pour proposer des objectifs de qualité de l'air en fonction de critères de santé publique. Ces objectifs devaient, notamment, permettre de sensibiliser la population afin de proposer des messages de prévention sanitaire.

II. METHODES DISPONIBLES

1. Descripteurs de l'exposition

Les informations sont issues de la « campagne nationale de mesure de l'exposition domestique au radon IPSN-DGS ». Pour les 4 départements concernés, 1 113 habitations ont été mesurées.

Le temps passé dans les habitations a été reconstitué à partir d'une enquête nationale sur « l'emploi du temps des français ».

2. Choix de la population

La population retenue est la population de la région Bretagne au recensement de 1990.

3. Choix de la relation dose-effet utilisée

3.1. Relation dose-effet utilisée

La relation dose-effet retenue est un modèle linéaire issu des études sur les mineurs de 11 pays (*Board on Radiation Effects Research. Health effects of exposure to radon*, rapports BEIR IV et VI). C'est une référence scientifique –de nature épidémiologique– incluant l'âge à l'exposition et le délai depuis l'exposition.

3.2. Autres relations non utilisées

Le modèle issu des études sur les mineurs d'uranium français était, à ce moment, moins élaboré et il n'existe pas de modèle adéquat de la Commission Internationale de Protection Radiologique (CIPR).

3.3. Transposition

Les études épidémiologiques servant à établir la relation dose-effet sont effectuées sur des travailleurs (hommes adultes). La population de transposition est la population générale.

3.4. Extrapolation

Les expositions cumulées des mineurs au radon sont environ 10 fois à 100 fois plus élevées que celle d'un habitant breton.

3.5. Analogie

Pour les mineurs d'uranium, comme pour la population bretonne, le facteur de risque est bien le radon et ses descendants. Néanmoins, les conditions d'exposition peuvent différer (autres polluants présents dans les mines, facteur d'équilibre entre le gaz radon et ses descendants).

III. INDICATEURS DE RISQUE

1. Choix des indicateurs

L'indicateur de risque est la fraction de décès par cancer du poumon attribuable au radon.

2. Expression du résultat

	Fraction attribuable au radon	Décès par cancer du poumon en 1990	Décès attribuables au radon
Hommes	19,8 %	816	162
Femmes	18,5 %	122	23
Total		938	185

« Le radon contribue à près de 185 de ces cas, sans pour autant en être la cause unique ».

IV. INCERTITUDE ET VARIABILITE

1. Prise en compte de l'incertitude

L'incertitude n'a pas été quantifiée. Cependant, le rapport présente une discussion sur l'incertitude liée au résultat. Selon les estimations de l'Académie des sciences des USA, les 185 décès attribuables se situeraient entre 37 et 370.

Une autre incertitude majeure est liée la non prise en compte de la consommation de tabac dans l'étude.

2. Prise en compte de la variabilité

L'expression du résultat « global » n'est pas suffisante pour une aide à la décision. C'est pourquoi il a été procédé à une « segmentation » présentant la distribution du risque en fonction du niveau d'exposition. Ainsi, il apparaît que 13 % du risque concerne les quelques habitations au-dessus de 400 Bq /m³.

V. RESTITUTION

1. Restitution du résultat

Un rapport a été rédigé et remis au Préfet de la région Bretagne et à la DRASS.

Le Préfet de la région Bretagne a présenté les résultats lors d'une réunion publique, à Rennes, le 10 mai 2001.

2. Perception par rapport aux attentes

Le demandeur (DRASS, Préfet) a eu une bonne perception de l'étude.

Le rapport a fourni des éléments de contexte (nombre de décès attendus « naturellement » sur la même période) qui constituent une aide à l'interprétation des résultats. La présentation des résultats au sein d'un tableau (cf. point 3.2.) limitait le risque d'utilisation partielle ou partielle des résultats.

3. Perception par d'autres populations

Le public n'a pas manifesté d'inquiétudes particulières par rapport à l'étude, qui ne semble pas avoir fait l'objet d'une polémique dans la presse.

Des critiques ont été émises dans le domaine de la radioprotection, y compris au sein de l'IRSN. Des travaux complémentaires ont été mis en œuvre pour répondre à ces critiques, en particulier pour la prise en compte des incertitudes associées à l'estimation de l'impact et pour considérer le risque de cancer du poumon associé à la consommation de tabac.

VI. REFERENCES (RAPPORTS, NOTES, BIBLIOGRAPHIE)

Courrier du service santé environnement de la DRASS de Bretagne au Directeur de l'IPSN-16 novembre 1998.

Rapport « Campagne nationale de mesure de l'exposition domestique au radon IPSN-DGS. Bilan et représentation cartographique des mesures au 01 Janvier 2000 ». Institut de Protection et de Sûreté Nucléaire, 2000.

Rapport « le radon en Bretagne : évaluation de l'exposition et du risque associé » - IRSN, note technique DPHD/SEGR/00-79 - mai 2001.

Conférence de presse du 10 mai 2001.

FICHE : GROUPE RADIOECOLOGIE NORD-COTENTIN

I. CONTEXTE

1. Quelle est la question posée ?

Selon la lettre de mission, le groupe a pour objectifs :

- ✓ de dresser un inventaire des rejets radioactifs des installations nucléaires du Nord Cotentin ;
- ✓ de faire un bilan de la surveillance de la radioactivité dans les différents milieux ;
- ✓ de faire un bilan des doses délivrées aux populations les plus exposées ;
- ✓ d'estimer le risque associé aux doses reçues.

2. Qui pose la question ?

La Ministre de l'Aménagement du Territoire et de l'Environnement et le Secrétaire d'Etat à la Santé en 1997. La question est posée à Annie Sugier, Directrice de la Radioprotection au sein de l'IRSN.

3. Quelles sont les attentes (sociales, politiques, etc.) ?

L'attente des pouvoirs publics est de disposer d'éléments d'information pour répondre au débat social suscité par les conclusions d'études épidémiologiques qui émettaient l'hypothèse d'une relation causale entre le développement de leucémies parmi les sujets de moins de 25 ans résidant dans le Nord-Cotentin et leur exposition aux rayonnements résultants des rejets d'effluents des installations nucléaires locales, et en particulier les usines COGEMA de La Hague.

Une seconde attente était que les résultats du groupe fournissent un éclairage vis à vis des procédures de révision des textes régissant le fonctionnement des usines COGEMA de La Hague.

II. METHODES DISPONIBLES

Pour répondre à la demande, le groupe radioécologie Nord Cotentin (GRNC) a été mis en place, sous la coordination de l'IRSN. Ce groupe comprenait environ 50 experts provenant d'organismes divers : organismes d'expertise ou de contrôle nationaux (OPRI, CNRS, IPSN), opérateurs (EDF, COGEMA, ANDRA, Marine Nationale), experts de la Commission spéciale d'information près de l'Etablissement de La Hague ainsi que du mouvement associatif (ACRO, GSIEN, CRII-RAD) et experts d'instituts étrangers (NRPB Britannique, BfS Allemand, OFSP Suisse).

L'étude d'impact a été focalisée sur l'estimation du risque de leucémie, pour une population similaire à celle considérée dans les études épidémiologiques.

1. Descripteurs de l'exposition

Le descripteur de l'exposition est la dose délivrée à la moelle osseuse avant l'âge de 25 ans, estimée à partir de :

- la modélisation du transfert des rejets dans l'environnement ;
- les résultats d'enquêtes locales existantes ou effectuées pour les besoins de l'évaluation de risque (budget temps, comportements, rations alimentaires) ;
- les résultats de mesures environnementales (rejets réels, activité dans les différents compartiments de l'environnement).

2. Choix de la population

La population d'étude a été déterminée de façon à correspondre au mieux à celle considérée dans les études épidémiologiques antérieures. Elle comporte l'ensemble des individus de 0-

24 ans ayant habité dans le canton de Beaumont-Hague entre 1978 à 1996. Elle a été reconstituée à partir des données des recensements et des effectifs des établissements scolaires de la région.

3. Choix de la relation dose-effet utilisée

3.1. Relation dose-effet utilisée

La relation dose-effet utilisée pour estimer le risque de leucémie est celle retenue dans le rapport UNSCEAR 1994. Elle est issue de l'étude du suivi de l'incidence des cancers chez les survivants d'Hiroshima et de Nagasaki. C'est un modèle linéaire quadratique de risque relatif prenant en compte l'effet de l'âge à l'exposition et de l'âge atteint sur le risque.

3.2. Autres relations non utilisées

Un autre modèle, issu du suivi de la mortalité des cancers chez les survivants d'Hiroshima et de Nagasaki (modèle de risque absolu du BEIR V) a également été considéré en discussion, dans le but de comparer les risques prédits par les 2 modèles.

Il n'existe pas d'étude épidémiologique ayant fourni un modèle dose-effet permettant d'estimer le risque associé à une exposition chronique chez des enfants.

3.3. Transposition

Transposition de la population des survivants d'Hiroshima et de Nagasaki (japonais) à une population d'enfants européens d'aujourd'hui.

3.4. Extrapolation

Les survivants d'Hiroshima et de Nagasaki ont été exposés à de doses importantes (moyenne de 200 mSv) en une seule fois, alors que la population étudiée est soumise à de faibles doses chroniques.

3.5. Analogie

L'exposition des survivants d'Hiroshima et de Nagasaki est essentiellement externe, alors que l'exposition des enfants du Nord-Cotentin est majoritairement interne.

III. INDICATEURS DE RISQUE

1. Choix des indicateurs

L'indicateur du risque est le nombre de cas de leucémies attribuable chez les 0-24 ans ayant habité dans le canton de Beaumont-Hague, sur l'ensemble de la période 1978 à 1996.

2. Expression du résultat

Calcul des doses à la moelle osseuses et du risque associé, prenant en compte l'ensemble des voies d'exposition et des sources d'exposition.

Les doses dues aux rejets des installations nucléaires du Nord Cotentin sont très faibles par rapport aux doses dues aux autres sources d'exposition (exposition naturelle, médicale, due aux retombées des essais atmosphériques...).

Le nombre de cas de leucémie attribuable aux rejets des installations nucléaires du Nord Cotentin est très faible en regard de l'incidence observée sur la même période.

L'exposition due aux rejets des installations nucléaires locales ne peut expliquer les associations observées dans l'étude épidémiologique cas-témoins.

IV. INCERTITUDE ET VARIABILITE

1. Prise en compte de l'incertitude

Pas d'étude d'incertitude dans la première mission, mais mention systématique des limites inhérentes à la démarche d'évaluation des risques, et liste des hypothèses et approximations majeures utilisées aux différents étapes de calcul.

Dans une seconde mission (2000-2003), analyse d'incertitude prenant en compte l'incertitude sur différents paramètres clefs de la démarche d'évaluation des doses. Utilisation de 2 approches : probabiliste et possibiliste.

2. Prise en compte de la variabilité

Calculs complémentaires sur des scénarios afin d'illustrer les variations de dose et de risque associées à des comportements ou modes de vie spécifiques.

Dans une seconde mission (200-2003), analyse d'incertitude prenant en compte la variabilité des concentrations des différents radionucléides dans les compartiments de l'environnement.

V. RESTITUTION

1. Restitution du résultat

Remise de 4 rapports techniques et 1 rapport de synthèse aux ministères en Juillet 1999.

Mention des nombreuses hypothèses-approximations aux différentes étapes de l'évaluation de risque.

L'intérêt de la composition pluraliste du groupe est souligné. Mention des restrictions de certains membres sur l'interprétation des résultats.

2. Perception par rapport aux attentes

Bonne acceptation du rapport et de la présentation des résultats par les ministères.

Présentation détaillée des résultats localement à la CSPI de La Hague.

A débouché sur une seconde lettre de mission en 2000, demandant l'extension des travaux selon trois axes : (1) réaliser une analyse de sensibilité et d'incertitude de l'évaluation des risques ; (2) comparer les approches avec celle du groupe COMARE en Grande Bretagne ; (3) évaluer l'impact environnemental et sanitaire des rejets chimiques.

3. Perception par d'autres populations

Diffusion très large des résultats vers différents publics :

- rapports additionnels, traductions en anglais ;
- mise de l'ensemble des résultats sur le site web de l'IRSN ;
- réunions publiques d'information dans le Nord-Cotentin ;
- communiqués de presse ;
- communications en congrès et publications dans des revues scientifiques.

Bonne perception par le public. Bonne acceptation de la démarche dans le domaine scientifique.

VI. REFERENCES (RAPPORTS, NOTES, BIBLIOGRAPHIE)

1^{ère} lettre de mission du 25 août 1997.

2^{ème} lettre de mission du 27 novembre 1997.

3^{ème} lettre de mission du 24 Juillet 2000.

Groupe Radioécologie Nord-Cotentin. Rapport de synthèse des travaux des groupes de travail. Fontenay-aux-Roses, France : Institut de Protection et de Sûreté Nucléaire, Juil 1999.

Groupe Radioécologie Nord-Cotentin. Volume 1 : Inventaire des rejets radioactifs des installations nucléaires. Fontenay-aux-Roses, France : Institut de Protection et de Sûreté Nucléaire, Juil 1999.

Groupe Radioécologie Nord-Cotentin. Volume 2 : Revue critique des mesures dans l'Environnement. Fontenay-aux-Roses, France : Institut de Protection et de Sûreté Nucléaire, Juil 1999.

Groupe Radioécologie Nord-Cotentin. Volume 3 : Modèles de transfert des radionucléides dans l'Environnement. Fontenay-aux-Roses, France : Institut de Protection et de Sûreté Nucléaire, Juil 1999.

Groupe Radioécologie Nord-Cotentin. Volume 4 : Estimation des doses et des risques de leucémies associés. Fontenay-aux-Roses, France : Institut de Protection et de Sûreté Nucléaire, Juil 1999.

Laurier D, C Rommens C, Drombry-Ringard C, Merle-Szeremeta A, Degrange JP. Evaluation du risque de leucémie radioinduite à proximité d'installations nucléaires : l'étude radioécologique Nord-Cotentin. Rev Epidémiol Santé Publique 2000 ; 48 : 2S24-2S36.

Rommens C, Laurier D, Sugier A. Methodology and Results of the Nord-Cotentin Radioecological Study. J Radiol Prot 2000; 20: 361-380.

Groupe Radioécologie Nord-Cotentin. Analyse de sensibilité et d'incertitude sur le risque de leucémie attribuable aux installations nucléaires du Nord Cotentin. Fontenay-aux-Roses, France : Institut de Protection et de Sûreté Nucléaire, Juil 2002.

Site web : <http://www.irsn.org/nord-cotentin/>.

ANNEXE 3

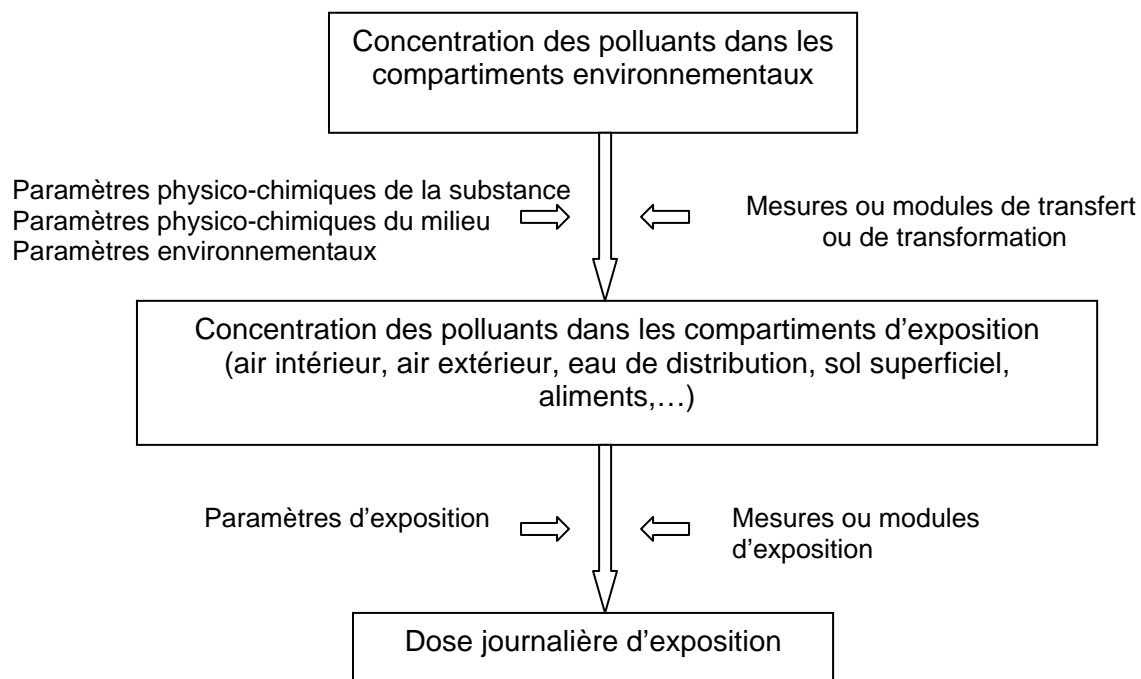
Les éléments critiques liés à l'évaluation de l'exposition

Dans le document principal sont identifiés les éléments critiques liés à la détermination du premier maillon de la chaîne composant le calcul du risque : la VTR. L'exposition constitue le deuxième maillon. La manière de l'estimer, les hypothèses prises et les incertitudes associées se retrouvent donc sur le résultat du calcul du risque, et donc sur le calcul de l'impact sanitaire lorsque celui-ci est effectué.

Les méthodes d'estimation de l'exposition reposent soit sur des résultats de mesurages soit sur des modélisations, parfois sur les deux approches combinées. Ces méthodes sont très variables selon les situations et les milieux concernés mais bien souvent elles sont constituées d'une longue séquence d'équations et d'hypothèses. L'objectif de ce texte n'est pas de les lister de manière exhaustive mais d'en **souligner les points critiques et les incertitudes majeures afin de mettre en évidence leurs conséquences sur le calcul de l'impact sanitaire et la confiance à accorder au résultat**. Ce faisant, seront **pointés les travaux prioritaires à mener afin d'améliorer le calcul de l'exposition**.

Pour ceci, la méthode retenue consiste à se fonder sur le retour d'expérience, et à illustrer par des exemples extraits d'études déjà réalisées les problèmes et incertitudes rencontrées lors du déroulement de la démarche.

Rappelons le schéma de principe de quantification de l'exposition du référentiel INERIS [1] :



Des incertitudes peuvent se trouver à tous les niveaux de ce schéma. Toutefois plutôt que de traiter le sujet de manière linéaire, étape par étape, les incertitudes et éléments critiques qui peuvent influencer la confiance que l'on peut accorder au résultat de la quantification de l'exposition sont regroupées en trois grands types :

- les éléments liés au scénario d'exposition ;
- les éléments liés aux paramètres ;
- les éléments liés aux modèles conceptuels et à la méconnaissance des mécanismes mis en jeu.

N.B. : Les éléments qui sont traités dans ce paragraphe sont indépendants du fait qu'il est ou non jugé pertinent de procéder au calcul d'un impact sanitaire.

1) Eléments liés au scénario

Les éléments liés au scénario d'exposition correspondent aux hypothèses formulées et aux simplifications auxquelles il est habituellement procédé afin de pallier le manque

d'information. Les incertitudes sur le résultat sont alors liées à des erreurs potentielles dans la description de la situation, des erreurs de jugement sur le scénario à choisir...

Dans la pratique, les évaluateurs sont souvent confrontés à des contextes où l'information est manquante. Par exemple, lorsque font défaut les données pour quantifier les émissions. Ceci intervient notamment lorsqu'il s'agit d'estimer des émissions passées. Ainsi, dans le cas de l'incinérateur d'Angers, en fonctionnement à partir de 1975, les concentrations en plomb, cadmium et mercure dans les fumées sont disponibles seulement à partir de 1990 et à partir de 1997 pour les dioxines [2]. L'hypothèse a alors été prise de traiter les concentrations sur la période connue et de les appliquer à l'ensemble de la période d'exposition. De même, pour l'étude sur les centres de stockage des déchets [3], les données d'émission pour des substances ou des périodes particulières étaient inexistantes. Les hypothèses de constance dans le temps sont très fréquentes dans les évaluations de risque, et sont parfois très fortes. Dans la pratique, on trouve souvent des séries de mesure très limitées dans le temps pour caractériser les émissions et qui sont appliquées pour des durées supérieures à des dizaines d'années [4,5].

Conclusion

Les scénarios utilisés lors des évaluations du risque comportent parfois des hypothèses très fortes qui doivent être toujours gardées en tête lors de l'interprétation des résultats et de leur discussion. La marge de manœuvre n'est pas très grande dans ce domaine pour améliorer la confiance à accorder au calcul du risque, surtout rétrospectivement. L'amélioration de la connaissance des différents rejets par la mise en place de programmes de surveillance et des systèmes déclaratifs obligatoires (tel le dispositif européen EPER [6]) ou la conduite d'études sectorielles sont de nature à réduire l'incertitude des scénarios pour le futur. Ceci ne remet pas en cause le principe de proportionnalité. Il est important de le respecter et d'utiliser une méthode pas à pas (« *stepwise* » ou « *tiered approach* »). En effet, il est inutile de tenter de recueillir des données d'exposition ou construire des scénarios sophistiqués en toute circonstance. Une approche très sommaire et simplifiée des expositions (délibérément pénalisante) est tout d'abord utilisée pour dérouler le calcul des risques. Si « ça vaut la peine », alors on fait un effort de scénarisation ou collecte de données plus poussées. L'investissement dans ce travail doit ainsi être dimensionné à l'ampleur du problème. De même, est à encourager l'entretien d'une bonne formation et information des évaluateurs afin d'éviter des erreurs de jugement dans la construction des scénarios.

2) Eléments liés aux valeurs des paramètres

L'évaluation de l'exposition nécessite, comme on peut le voir sur le schéma, un nombre important de paramètres : paramètres physico-chimiques des substances, paramètres environnementaux, paramètres d'exposition (données physiologiques, données de comportement). Certains ont une grande influence sur le résultat de l'exposition. Cette influence peut être estimée par une analyse de sensibilité (cf. chapitre incertitudes).

Les éléments liés aux valeurs des paramètres se déclinent en deux grandes catégories : l'incertitude de mesure, c'est-à-dire liée aux techniques et aux appareils, et l'incertitude d'échantillonnage. En effet, ces paramètres sont caractérisés par leur grande variabilité naturelle. R. Bonnard met en évidence dans une étude d'intercomparaison des modèles multimédia [7] l'importance qui doit être accordée à la sélection des valeurs des paramètres. Particulièrement, il faut éviter l'usage abusif des paramètres par défaut. Par exemple, entre les deux modèles HHRAP et Caltox, la valeur par défaut de l'ingestion de sol par la volaille diffère d'un facteur 1 000 environ ce qui engendre un facteur d'environ 10 sur le résultat de l'excès de risque pour la 2,3,7,8 TCCD dans les conditions étudiées.

Dans sa toute dernière étape, l'évaluation de l'exposition fait appel aux **facteurs humains d'exposition**. Dans la pratique trois types de problèmes apparaissent lorsqu'il s'agit d'utiliser ce type de données :

- 1) certains de ces paramètres sont difficiles à estimer. C'est le cas par exemple de la quantité de sol ingérée quotidiennement ;
- 2) les données disponibles sont parfois inadaptées pour l'exploitation dans un modèle d'exposition et obligent à un traitement supplémentaire qui n'est pas standardisé. C'est le cas par exemple des consommations alimentaires. En effet, les données existent séparément alors que les modèles utilisent des catégories : par exemple des légumes-feuilles, légumes racines et fruits ou bien des végétaux exposés et végétaux non-exposés. Un exemple se trouve dans l'étude des grandes installations de combustion [3]. La banque de données CIBLEX disponible depuis début 2003 fournit désormais des données par grand type de légumes (feuilles, fruit, racines) ;

- 3) enfin, certains paramètres d'exposition sont inexistants : par exemple, pour l'estimation des risques liés aux émissions de tétrachloroéthylène des pressings dans les supermarchés [4], les évaluateurs ont constaté l'absence de données sur le temps passé par les consommateurs dans les rayons.

Éléments critiques

- Certains paramètres inexistants ou non représentatifs du contexte national.
- Grande variabilité, difficulté associée au choix d'une valeur.
- Pas de distribution disponible pour la plupart des paramètres d'exposition.
- Usage abusif des paramètres par défaut.

Conclusions

Afin d'améliorer la confiance que l'on peut accorder aux résultats des évaluations des risques sanitaires, il est important de :

-développer les connaissances sur l'exposition des personnes et notamment de développer la production et la mise à disposition de distributions afin de réaliser des évaluations probabilistes. Par exemple, très peu de données statistiques sont disponibles sur l'exposition via des produits de consommation comme le pourcentage de gens qui repeignent leur logement dans l'année, le pourcentage de gens qui dispersent des biocides dans leur jardin ou logement, etc. Des enquêtes sociologiques pourraient être commandées à des organismes comme le CREDOC pour produire des statistiques et distributions) ;

-développer les connaissances sur les paramètres d'exposition qui sont typiquement utilisés dans les modèles et pour lesquels il n'existe pas de valeurs alternatives : par exemple, la consommation d'eau par le bœuf, l'ingestion de sol par la volaille,... ;

-souligner l'importance du choix des paramètres. Ceci est recommandé par ailleurs dans un rapport récent de l'INERIS [8] : « *A plusieurs reprises il a été montré que le comportement des modèles pouvait être très sensible à ces paramètres, alors même que ces derniers pouvaient être très variables en fonction des conditions environnementales, et aussi très incertains.* ».

2) Eléments liés à la méconnaissance des mécanismes mis en jeu et/ou aux modèles conceptuels

Estimation des concentrations dans les milieux environnementaux

Dans le cadre des évaluations de risque sanitaire, pour les études d'impact des installations classées particulièrement, l'usage de modèles de transfert est souvent requis car les mesures dans les milieux sont bien évidemment impossibles lorsqu'il s'agit d'installations futures. A ce niveau, **la méconnaissance de certains mécanismes** entraîne l'adoption d'hypothèses simplificatrices, souvent majorantes mais parfois difficiles à évaluer.

Trois exemples sont choisis pour illustrer cet aspect.

Tout d'abord, dans l'étude du GT-GIC [3], pour étudier l'exposition par voies indirectes à ces installations, il est nécessaire d'estimer les concentrations de polluants dans le sol dues au dépôt atmosphérique. Ce calcul est réalisé en négligeant les phénomènes d'atténuation (érosion, ruissellement, volatilisation, lixiviation, dégradation). Toute la masse de polluant est ainsi supposée s'accumuler passivement dans l'épaisseur de la première couche de sol. Les incertitudes engendrées par ce type d'hypothèse ne sont pas quantifiables. Pour chaque étape de l'évaluation de l'exposition, il serait intéressant de bénéficier de points de repère afin de juger des incertitudes engendrées par les hypothèses. Le point spécifique au calcul d'une concentration dans le sol est un point à approfondir car les études liées à des émissions atmosphériques sont très répandues. Or les modèles multimédia ont été à l'origine conçus pour des sols pollués.

Plus d'infos

Les modèles multimédia pour l'évaluation des expositions liées aux émissions atmosphériques des installations classées, INERIS, 2001.

Etude d'intercomparaison de modèles multimédia d'exposition, INERIS, 2003.

L'évaluation des risques liés au stockage des déchets [5] produit un autre exemple concernant les transferts dans le sol et la nappe d'eau souterraine ; de nombreuses simplifications sont aussi effectuées. Parmi celles-ci le fait qu'habituellement il n'y a pas de prise en compte de la chimie. Cela a été le cas pour cette étude, pour le transfert des métaux : un coefficient de partage sol-eau « Kd » a été utilisé pour prendre en compte

l'adsorption des métaux sur la matrice et donc un retard dans le transfert. Toutefois les mécanismes de précipitation sous forme de carbonates par exemple sont négligés, or c'est un phénomène essentiel dans le cas du plomb notamment.

Enfin, le travail sur l'exposition par voies indirectes aux émissions des grandes installations de combustion [4] fournit un troisième exemple de simplification : le calcul du dépôt atmosphérique. L'hypothèse a été effectuée que le dépôt est égal au produit de la concentration dans l'air et de la vitesse de déposition choisie comme constante, mais différente selon que l'on considère des gaz ou des particules. Ce calcul ne tient pas compte des conditions météorologiques. Or le dépôt calculé conditionne les résultats obtenus pour la chaîne alimentaire, qui se trouve souvent être la voie d'exposition prépondérante. Il est important de connaître l'influence de cette hypothèse et par conséquent d'effectuer un travail approfondi sur le calcul des dépôts dans les différents modèles de dispersion atmosphérique.

Ces trois exemples rappellent que les modèles sont des représentations simplifiées de la réalité, la difficulté étant de savoir dans quelle mesure celle-ci est bien représentée même lorsqu'on a choisi le modèle jugé le plus approprié.

Estimation des concentrations dans les milieux d'exposition

Les modélisations des concentrations d'exposition sont soumises à d'autant plus d'incertitudes que les modèles sont très difficiles à valider dans leur globalité. Ils le sont parfois par parties ou bien dans des conditions particulières qui laissent toujours une part d'incertitude sur leur application dans d'autres conditions. Les principaux milieux d'exposition étudiés sont l'air (intérieur et extérieur), l'eau de boisson et les aliments. Les incertitudes associées et les simplifications adoptées foisonnent dans cette partie de l'évaluation de l'exposition.

L'exposition par ingestion ressort souvent comme une voie principale d'exposition dans les études. Toutefois, concernant la modélisation des transferts dans la chaîne alimentaire, des incertitudes importantes sont liées au calcul des concentrations. Ainsi, lorsque des études sont effectuées sur un des termes du transfert, en particulier avec quelques espèces précises, les résultats obtenus pour les coefficients de transfert sont généralement très disparates. Pourtant les modèles retenus utilisent très souvent **un coefficient unique** pour

modéliser toute une famille de végétaux ou d'animaux, coefficient qui, par ailleurs, peut avoir été défini dans des conditions expérimentales particulières qui ne correspondent pas obligatoirement au site étudié. Ces résultats sont bien illustrés dans le rapport « Paramètres physico-chimiques et coefficients de transfert de la dioxine » [8]. En outre, la préparation des aliments (et notamment l'épluchage des légumes) et la biodisponibilité des polluants dans le sol sont des éléments non systématiquement pris en compte et dont l'influence sur les résultats n'est pas quantifiée. L'importance de cette voie mérite que les efforts continuent concernant l'étude des modèles et des coefficients de transfert.

Note : La voie d'exposition la moins documentée est la voie cutanée. Bien souvent, elle n'est pas prise en compte dans l'évaluation. Il existe un document de référence au niveau international: « *Dermal exposure assessment: principles and applications* » [US-EPA, 1992].

Éléments critiques

- Méconnaissance des mécanismes mis en jeu.
- Simplifications lors de la mise en équation.
- Pas de validation des modèles d'exposition.
- Conservation de la masse n'est pas toujours respectée.

Conclusion

Ce point est particulièrement important du fait que bien souvent, les évaluateurs utilisent des modèles dans lesquels des simplifications et des hypothèses ont déjà été effectuées. Pourtant, lors de la discussion des incertitudes, ces points délicats sont oubliés alors qu'ils sont indispensables à l'interprétation des résultats.

Recommandations

Il serait intéressant pour chaque type de transfert de disposer de repères permettant de juger de l'influence des hypothèses effectuées (choix de telle ou telle équation) ou du choix des paramètres. Certains travaux vont déjà dans ce sens comme l'étude des modèles de transfert sol-plante [9] ou l'étude d'intercomparaison de modèles multimédia d'exposition [8]. D'autres points apparaissent importants à approfondir comme l'évaluation des modèles de dispersion atmosphérique couramment utilisés, pour le

calcul des dépôts notamment, le calcul des concentrations dans le sol, les équations et coefficients de transfert dans la chaîne alimentaire,...

CONCLUSION

La confiance à accorder au calcul de l'exposition ne peut s'étudier de manière générale puisqu'elle dépend de chaque situation : les données disponibles, les méthodes utilisées,... Toutefois, les études précédentes ont mis en évidence quelques points critiques. Par ailleurs, compte tenu des nombreuses incertitudes et simplifications, il est intéressant d'intégrer à la démarche d'évaluation des risques sanitaires, une discussion de la plausibilité des résultats à chaque étape comme cela a été réalisé pour l'étude relative à l'UIOM d'Angers [2].

D'autre part, un point important qui sera abordé par ailleurs est constitué des éléments qu'il faut fournir pour que le lecteur puisse avoir une bonne idée de la confiance qu'il peut accorder au résultat.

REFERENCES

1. INERIS, Evaluation des risques sanitaires dans les études d'impact des installations classées. Guide méthodologique. 2003.
2. Cire Ouest, Impact sanitaire passé et actuel de l'usine d'incinération des ordures ménagères d'Angers, 2001.
3. INVS, Le stockage des déchets et la santé publique, 2004.
4. INERIS, Evaluation de l'impact sur la santé des rejets atmosphériques des tranches charbon d'une Grande Installation de Combustion. 2003.
5. INERIS, Evaluation des risques sanitaires liés aux émissions de tétrachloroéthylène par 2 installations françaises de nettoyage à sec, 2002.

6. Annexe A1 du « Document d'orientation pour la mise en œuvre du registre EPER », DG Environnement, novembre 2000. Arrêté du 24 décembre 2002 relatif à la déclaration annuelle des émissions polluantes des installations classées soumises à autorisation (JO du 7 mars 2003).

7. INERIS, Etude d'intercomparaison de modèles multimédia d'exposition, 2003.

8. INERIS, Paramètres physico-chimiques et coefficients de transfert de la dioxine, 2004.

9. INERIS, Les modèles de transfert sol-plante des polluants organiques. Tome 1 : revue bibliographique, 2003.

ANNEXE 4

Documents utiles (liste non exhaustive)

DENOMINATION	AUTEUR	ACCES	DATE
Lignes directrices pour la réalisation des évaluations du risque toxicologique pour la santé humaine	Institut national de la santé publique au Québec	http://ftp.msss.gouv.qc.ca/publications/acrobat/f/documentation/2002/02-227-02.pdf	2002
Principes directeurs d'évaluation du risque toxicologique pour la santé humaine de nature environnementale	Institut national de la santé publique au Québec	http://ftp.msss.gouv.qc.ca/publications/acrobat/f/documentation/2002/02-227-01.pdf	2002
Guidance for risk characterization	U.S. EPA Science Policy Council	http://www.epa.gov/osp/spc/rcguide.htm	1995
Technical guidance documents in support of the commission directive 93/67/EEC on risk assessment for new notified substances and the commission regulation (EC) 1488/94 on risk assessment for existing substances	ECB	http://ecb.jrc.it/new-chemicals/	
Science and judgement in risk assessment	National Research Council	http://books.nap.edu/books/030904894X/html/	1994
Risk assessment guidance for superfund. Volume 1. Human health evaluation manual. Part A	EPA	http://www.epa.gov/oerrpage/superfund/programs/risk/ragsa/index.htm	1989
Public Health Assessment Guidance Manual	ATSDR	Lewis publishers	1992
Human Health risk assessment Protocol for hazardous waste combustion facilities	EPA	http://www.epa.gov/epaoswer/hazwaste/combust/risk.htm	1998

Guidelines for exposure assessment	EPA	http://cfpub.epa.gov/ncea/cfm/recordisplay.cfm?deid=15263	1992
Methodology for assessing health risks associated with multiple pathways of exposure to combustor	EPA (NCEA)	http://cfpub1.epa.gov/ncea/cfm/recordisplay.cfm?deid=55525	1998
Dermal exposure assessment: principles and applications	EPA (OHEA)	http://www.epa.gov/nceawww1/pdfs/derexp.pdf	1992
Estimation methods for bioaccumulation in risk assessment of organic chemicals	RIVM	Pour TGD http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/679102013.html	1997
Technical evaluation of the Intervention Values for Soil/sediment and groundwater. Human and ecotoxicological risk assessment and derivation of risks limits for soil, aquatic sediment and groundwater	RIVM	http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/711701023.html	2001
Risk assessment of chemicals: what about children?	RIVM	http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/613340005.html	2002
Bioconcentration of gaseous chemicals in plant leaves: comparison of experimental data with model predictions	RIVM	http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/679102034.html	1997
Guiding principles for Monte-Carlo analysis	EPA (OPPT, OPPE, OSWER, ORD)	http://cfpub.epa.gov/ncea/cfm/recordisplay.cfm?deid=29596	1997
Framework for cumulative risk assessment	EPA (NCEA)	http://cfpub.epa.gov/ncea/cfm/recordisplay.cfm?deid=54944	2003
Human and ecological risk assessment. Theory and practice	D.Paustenbach	Ed. D. Paustenbach	2002
Risk communication in action: environmental case studies	EPA (ORD)	http://www.epa.gov/ORD/NRMRL/Pubs/625R02011/625R02011.html	2002
Variation in calculated human exposure – Comparison of calculations with seven European exposure models	RIVM (Clarinet)	http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/711701030.html	2002
Enquête sur l'exposition des êtres humains aux contaminants dans le milieu : un guide pour le calcul des expositions	Santé Canada	http://www.hc-sc.gc.ca/ehp/dhm/catalogue/dpc_pubs/95dhm192.htm	1995
Guidance For Conducting Health Risk Assessment Of Chemical Mixtures	EPA (NCEA)	http://cfpub.epa.gov/ncea/cfm/recordisplay.cfm?deid=29260	1999

Environmental Health Criteria 210: Principles for the assessment of risks to human health from exposure to chemicals	IPCS	http://who.int/pcs/risk-assessment-ehc/docs/ehc210_exposure.htm	1999
Environmental Health Criteria 214: human exposure assessment	IPCS	http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc214.htm	2000
Harmonization of approaches to the assessment of risk from exposure to chemicals International Programme on Chemical Safety Harmonization Project – Exposure Assessment Planning Workgroup – Terminology Subcommittee Glossary of exposure terminology	IPCS	http://www.who.int/pcs/harmon_site/harmonize/pubs.htm	2002
First report on the harmonisation of risk assessment procedures	European commission	Health and consumer protection directorate-general http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/out83_en.pdf	2000
The future of risk assessment in the European union – The second report on the harmonisation of risk assessment procedures	European commission	Health and consumer protection directorate-general	2003
Supplemental Guidance for Assessing Cancer Susceptibility from Early-Life Exposure to Carcinogens (External Review Draft)	EPA (Risk assessment forum)	http://cfpub.epa.gov/ncea/cfm/recordisplay.cfm?deid=55446	2003
Draft final guidelines for carcinogen risk assessment	EPA (Risk assessment forum)	http://cfpub.epa.gov/ncea/cfm/recordisplay.cfm?deid=55445	2003
Guidelines for Reproductive Toxicity Risk Assessment	EPA (Risk assessment forum)	http://cfpub.epa.gov/ncea/cfm/recordisplay.cfm?deid=2838	1996
Guidelines for Developmental Toxicity Risk Assessment	EPA (Risk assessment forum)	http://cfpub.epa.gov/ncea/cfm/recordisplay.cfm?deid=23162	1991
Guidelines for Neurotoxicity Risk Assessment	EPA (Risk assessment forum)	http://cfpub.epa.gov/ncea/cfm/recordisplay.cfm?deid=12479	1998
Papers Addressing Scientific Issues in the Risk Assessment of Metals (External Review Draft): -Issue Paper On The Bioavailability And Bioaccumulation Of Metals (DRAFT) -Issue Paper On The Ecological Effects Of Metals	EPA (Risk assessment forum)	http://cfpub.epa.gov/ncea/raf/recordisplay.cfm?deid=59052	2003

(DRAFT) -Issue Paper On Metal Exposure Assessment (DRAFT) -Issue Paper On The Environmental Chemistry Of Metals (DRAFT) -Issue Paper On The Human Health Effects Of Metals (DRAFT)			
Guidance on Selecting the Appropriate Age Groups for Assessing Childhood Exposures to Environmental Contaminants (External Review Draft)	EPA (Risk assessment forum)	http://cfpub.epa.gov/ncea/raf/recordisplay.cfm?deid=55887	2003
Handbook for risk characterization	EPA (Science policy council)	http://epa.gov/osp/spc/rchandbk.pdf	2000
Guidance for performing aggregate exposure and risk assessments	EPA (OPP)	http://www.epa.gov/fedrgstr/EPA-PEST/1999/November/Day-10/6043.pdf	1999
RIVM/MNP Guidance for uncertainty assessment and communication	RIVM	http://www.nusap.net/downloads/detailedguidance.pdf	2003
Risk assessment of peak exposures to carcinogenic substances. Report of a workshop	RIVM	http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/601900003.html	2002
Risk assessment approaches used by UK Government for evaluating human health effects of chemicals	Institute for Environment and Health	http://www.le.ac.uk/ieh/pdf/cr2.pdf	1999
Toxicity assessment for carcinogenic soil contaminants	National Health and Medical Research Council (Australie)	http://www.nhmrc.gov.au/publications/pdf/eh21.pdf	1999

Guide méthodologique. Evaluation des risques sanitaires dans les études d'impact des ICPE	INERIS	http://www.ineris.fr/recherches/som_rapport.htm	2003
Classeur « Gestion des sites pollués ». Diagnostic approfondi et évaluation détaillée des risques d'un site	BRGM	http://www.fasp.info/	2000
Analyse descriptive d'une pollution industrielle	InVS	http://www.invs.sante.fr/publications/default.htm	2003

Guide pour l'analyse du volet sanitaire des études d'impact	InVS	http://www.invs.sante.fr/publications/default.htm	2000
Les modèles multimédia pour l'évaluation des expositions liées aux émissions atmosphériques des installations classées	INERIS	http://www.ineris.fr/recherches/som_rapport.htm	2001
Fiches techniques sur certains modèles d'exposition (HESP, Soil Screening guidance, RBCA Tool Kit)	INERIS	http://www.ineris.fr/recherches/som_rapport.htm	2003
Paramètres physico-chimiques et coefficients de transfert des dioxines pour l'évaluation des risques	INERIS	http://www.ineris.fr/recherches/som_rapport.htm	2004
Utilisation des modèles multimédias pour l'évaluation du comportement de substances organiques dans l'environnement	INERIS	http://www.ineris.fr/recherches/som_rapport.htm	2004
Valeurs toxicologiques de référence : méthodes d'élaboration	InVS	http://www.invs.sante.fr/publications/default.htm	2002
Les modèles de transfert sol-plante des polluants organiques. Tome 1 : revue bibliographique	INERIS	http://www.ineris.fr/recherches/som_rapport.htm	2003
Fiches toxicologiques	INERIS	http://www.ineris.fr/recherches/fiches/fiches.htm	-
Fiches toxicologiques	INRS	http://www.inrs.fr	-
Le risque biologique et la méthode d'évaluation du risque	INERIS	http://www.ineris.fr/recherches/som_rapport.htm	2001
Etude d'intercomparaison de modèles multimédia d'exposition_	INERIS	http://www.ineris.fr/recherches/som_rapport.htm	2003
Le logiciel de calcul CALTOX	INERIS	http://www.ineris.fr/recherches/som_rapport.htm	2004

Abréviations

IPCS: International Programme on Chemical Safety

OAQPS: Air Quality Planning & Standards

OHEA: Office of Health and Environmental Assessment

ORD: Office of research and development

NCEA: National Center for Environmental Assessment

OPPT: Office of Pollution Prevention & Toxics

OSWER: Office of Solid Waste and Emergency Response