



HAL
open science

Intégration de l'exposome dans les activités de l'Anses

Robert Barouki, Jean-Pierre Cravedi, Philippe Quénel, Jeanne Garric, Alain Kaufmann, P Duché, Jean-Marc Bonmatin, Amélie Crépet, Matthieu Schuler, Pascal Sanders, et al.

► To cite this version:

Robert Barouki, Jean-Pierre Cravedi, Philippe Quénel, Jeanne Garric, Alain Kaufmann, et al.. Intégration de l'exposome dans les activités de l'Anses. Saisine n°2022-METH-0197, Anses. 2023, 210 p. hal-04308854

HAL Id: hal-04308854

<https://hal.science/hal-04308854v1>

Submitted on 27 Nov 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Public Domain



anses

Intégration de l'exposome dans les travaux de l'Anses

Avis de l'Anses
Rapport du Conseil scientifique

Mars 2023

Connaître, évaluer, protéger

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 02 mars 2023

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

relatif au rapport « Intégration de l'exposome dans les activités de l'Anses »

*L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.
L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.
Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part à l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.
Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).
Ses avis sont publiés sur son site internet.*

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Depuis son émergence en 2005, le concept d'exposome a suscité de nombreux travaux de recherche s'inscrivant dans un continuum de questions à la science quant au rôle des facteurs environnementaux dans le développement des pathologies chroniques qui, au cours des dernières décennies se sont hissées au premier rang des causes de mortalité dans les pays développés. L'intérêt qui lui est porté a convaincu, au-delà des équipes de recherche, les décideurs publics avec son introduction dans la loi de modernisation du système de santé du 28 janvier 2016.

L'Anses assure des missions de veille, d'expertise, de recherche et de référence sur un large champ couvrant la santé humaine, la santé et le bien-être animal, ainsi que la santé végétale. Elle offre une lecture transversale des questions sanitaires en évaluant les risques et les bénéfices sanitaires, notamment *via* le prisme des sciences humaines et sociales. Ses missions de veille, de vigilance et de surveillance permettent de nourrir l'évaluation des risques. L'Agence évalue ainsi un large panel de risques (chimiques, biologiques, physiques...) auxquels un individu peut être exposé, volontairement ou non, à tous les âges et moments de sa vie, qu'il s'agisse d'expositions au travail, pendant ses transports, ses loisirs, ou *via* son alimentation¹. Ces risques sont le plus souvent évalués à partir d'une seule source (air, eau, alimentation, poussière, médicaments vétérinaires etc.) et d'une seule voie d'exposition

¹ <https://www.anses.fr/fr/content/lanses-en-quelques-mots>

(ingestion, inhalation, contact cutané) en formulant des hypothèses simplifiées d'exposition dans le temps (exposition constante, aiguë et ponctuelle, etc.).

Ainsi, l'exposome dont l'objectif est d'étudier le rôle de l'ensemble des facteurs environnementaux rencontrés au cours d'une vie dans le développement des pathologies, reste largement à être décliné par l'Anses tant sur le plan scientifique que méthodologique. Il importe donc pour l'Agence d'évaluer les conséquences concrètes qu'ouvre l'inscription du concept d'exposome au niveau législatif et de l'intégration de ce concept dans le déploiement de ses métiers. Il s'agit d'identifier tant les opportunités, pistes et moyens de sa mise en œuvre que les besoins d'évolution et de compétences nouvelles pour y faire face.

Pour cela, un groupe de travail (GT « Exposome ») rattaché au Conseil Scientifique (CS) a été créé avec la mission de proposer des axes pour renforcer l'intégration de la prise en compte de l'exposome dans les activités de l'Agence, en particulier dans ses activités d'expertise. A cet égard, il s'est agi de faire des propositions concrètes *via* des cas d'étude sur l'intégration de l'exposome dans des travaux d'expertise conduits par l'Agence tout en analysant les conséquences qui en découlent.

La prise en compte de l'exposome dans l'évaluation des risques est encore assez peu structurée. L'exposome étant par nature systémique, il se constitue de différentes composantes pouvant être étudiées par des disciplines variées, faisant appel à des approches et techniques très diverses, dont certaines sont déjà employées dans l'évaluation des risques alors que d'autres ne le sont pas encore. L'objectif de ce rapport est, à partir des enjeux actuels de l'évaluation des risques, d'identifier les données, les méthodes, et les outils nécessaires pour aborder l'exposome et pouvant être mis en pratique. *In fine*, il s'agit de proposer une démarche d'évaluation des risques plus globale, qui prend en compte la réalité des expositions en termes de diversité des facteurs et sources d'expositions, dans un contexte social et environnemental particulier, et qui intègre les variabilités inter-individuelles et intra-individuelles au cours de la vie. Ce rapport s'intéresse à l'ensemble des déterminants de la santé, évalués par l'Anses : agents chimiques, biologiques, physiques, contexte psychosocial, socio-économique, contraintes organisationnelles, etc., avec la possibilité d'intégrer d'autres facteurs. A noter que les méthodes, données et exemples concernant les substances chimiques sont plus largement représentés du fait que l'approche de l'exposome ait été développée initialement dans ce domaine. Au-delà de l'expertise, les paradigmes de gestion des risques auront également vocation être revisités pour intégrer l'exposome. Cette intégration peut d'ailleurs se répercuter sur l'ensemble des composantes (évaluation / surveillance / gestion) de la gouvernance des risques. Une des missions de l'Agence étant d'appuyer les acteurs de cette gouvernance par son expertise, les évolutions qui seront issues de la mise en œuvre des recommandations de ce GT pourront dès lors se traduire dans les politiques publiques, comme dans les pratiques des acteurs économiques et des populations.

L'Agence souligne que l'étendue des questionnements que soulève l'exposome est d'une ampleur considérable et que ces derniers entrent dans des domaines (éthiques, scientifiques, juridiques, etc.) qui dépassent largement le champ de mission de l'Anses. Le travail engagé avec le conseil scientifique permet une première exploration, tout en restant attentif à ce qui relève de la compétence de l'Anses.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

2.1 Modalités de traitement de la saisine

Au premier semestre 2019, l'Anses a proposé à son Conseil Scientifique (CS) des termes de référence pour une autosaisine de l'Agence qui lui serait confiée sur la question de la prise en compte de l'exposome dans ses activités, notamment d'expertise. Les objectifs de cette saisine et ses modalités de traitement ont été discutés et un groupe de travail composé d'experts du CS (mandature 2016-2019) a été formé et réuni à cet effet pour partager un premier état des lieux. Pour des raisons internes à l'Agence, le groupe de travail (dont la composition initiale a évolué) a pu concrètement démarrer ses travaux début 2021. La démarche de travail proposée par le groupe a été présentée et discutée au CS en mars 2021.

En termes de champ « métiers », les travaux du GT portent sur les activités d'expertise en évaluation de risques et sur les activités de financement de la recherche. S'agissant de l'expertise, un parti pris original des travaux du GT consiste à appuyer ses travaux sur des saisines en cours au sein de l'Agence, pour réfléchir à une intégration possible de l'exposome dans ces cas concrets d'expertise. Ces saisines ont été proposées par l'Agence et sélectionnées par le groupe à l'issue d'une analyse du programme de travail de l'Anses (versions 2021 et 2022), à différents stades d'avancement, en privilégiant des travaux en démarrage.

À cette fin, a été mis en place au sein de la Direction de l'évaluation des risques (DER) un « groupe miroir » constitué par les coordinateurs des saisines ainsi sélectionnées. A chaque fois que cela était possible, les réflexions proposées par le GT ont été portées auprès du collectif (GT ou Comité d'experts spécialisé - CES) en charge de la saisine.

Le groupe de travail nommé GT exposome a donc été constitué de la plupart des experts du premier groupe et membres du nouveau CS (mandat 2020-2023), d'un expert aujourd'hui à la retraite et membre de l'ancien CS, et d'agents de l'Anses ayant une expertise dans le domaine de l'exposome ou coordonnant les travaux des saisines sélectionnés.

Les travaux du groupe de travail ont été soumis régulièrement au CS. Le projet de rapport a fait l'objet d'une consultation ciblée, tant interne qu'externe, en mai 2022. Le rapport produit par le groupe de travail tient donc compte des observations et éléments complémentaires transmis lors de cette consultation et par les membres du CS. Le rapport et ses recommandations ont fait l'objet d'une validation finale par celui-ci lors de sa séance du 20 septembre 2022.

Ces travaux sont ainsi issus d'un collectif d'experts et d'agents Anses aux compétences complémentaires. L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – prescriptions générales de compétence pour une expertise (mai 2003) ».

2.2 Prévention des risques de conflits d'intérêts

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet <https://dpi.sante.gouv.fr/>.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CONSEIL SCIENTIFIQUE

Le Conseil scientifique adopte la définition de l'exposome suivante proposée par son groupe de travail « Exposome » dans le cadre de sa déclinaison dans les missions de l'Agence :

« L'exposome correspond à la totalité des expositions néfastes comme bénéfiques à des agents chimiques, biologiques et physiques, en interaction avec le statut physiologique, le milieu de vie et le contexte psycho-social, que connaît un organisme vivant de sa conception jusqu'à la fin de sa vie, afin d'expliquer son état de santé. »

L'étude de l'exposome peut être décomposée de manière schématique en quatre modules, comme l'illustre la figure ci-dessous (figure 1).



Figure 1 : Représentation en 4 modules de l'étude de l'exposome illustrés par quelques exemples : de l'écosystème, origine des expositions, aux réponses biologiques et effets sur la santé, en passant par les niveaux d'exposition externes et internes. La frise temporelle indique que l'exposome intègre les expositions sur la vie entière.

Le Conseil scientifique souligne l'originalité de cette définition, adaptée à tout organisme vivant, qui intègre l'écosystème et les effets potentiellement bénéfiques des expositions.

Le Conseil scientifique note que l'Anses a déjà commencé à prendre en compte l'exposome dans ses travaux d'expertise collective, en particulier autour de huit thématiques, présentées dans le schéma ci-dessous (figure 2). Les cas d'études traités par le GT et présentés dans le chapitre 6 du rapport ont permis de vérifier l'applicabilité de l'intégration de l'exposome dans les saisines traitées par l'Agence et de développer des interactions entre les équipes de l'Agence démontrant ainsi l'intérêt de celles-ci à avancer sur cette thématique.

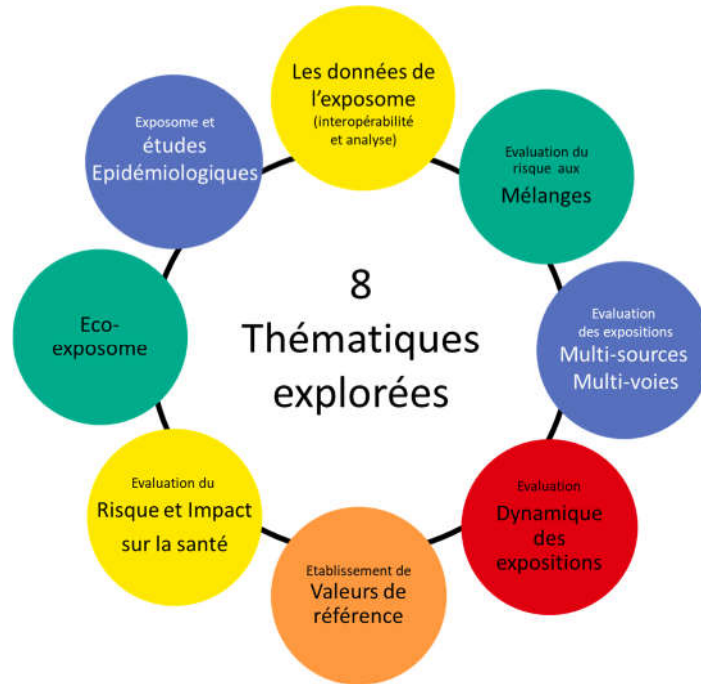


Figure 2 : thématiques explorées à l'Anses en lien avec l'exposome et l'évaluation des risques

Le Conseil scientifique **préconise le déploiement à l'Anses d'une stratégie pour intégrer progressivement différentes composantes de l'approche exposome dans ses activités d'évaluation des risques**, en considérant par ordre de priorité, adaptable selon le contexte : les composantes multi-sources et multi-voies des expositions, les mélanges de substances, les facteurs multiples (chimiques, biologiques, organisationnels, physiques, psychologiques etc.), la dimension temporelle des expositions, les évaluations risques/bénéfices, les aspects sociaux, géographiques et l'éco-exposome, en s'inspirant du schéma ci-dessous (figure 3) proposé par le GT.

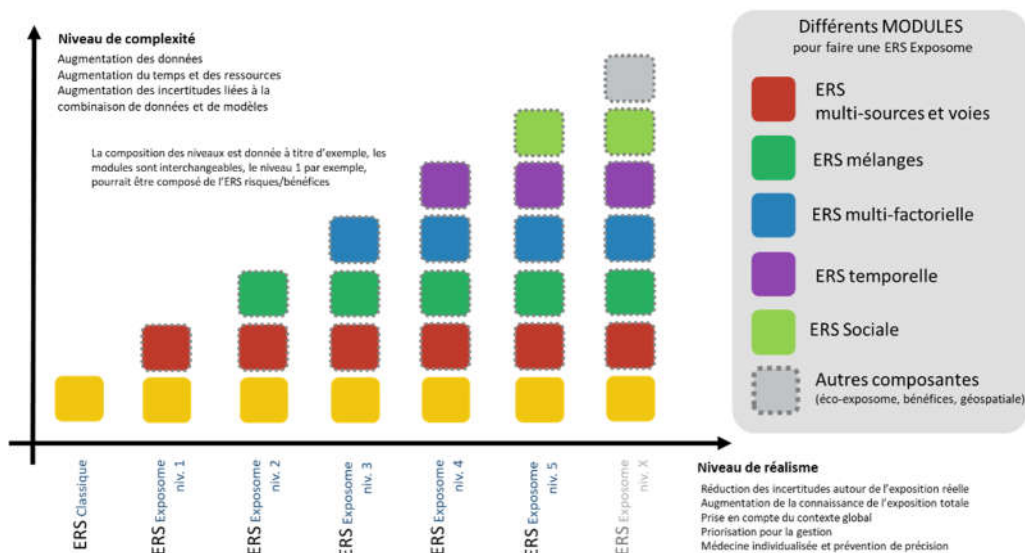


Figure 3. Schématisation d'une introduction possible des différentes composantes de l'exposome dans les évaluations de risques sanitaires. Les modules représentent les composantes de l'exposome et sont ajoutés en fonction de la question posée. Plus le nombre de modules augmente, plus le niveau de prise en compte des composantes de l'exposome est important et associé à un niveau de complexité et de prise en compte de la réalité des expositions grandissants.

Le Conseil scientifique formule par ailleurs cinq recommandations pour la prise en compte de l'exposome dans les différentes activités d'expertise de l'Anses.

3.1 Organiser la transversalité entre les unités de la Direction de l'Evaluation des Risques et avec les autres directions

Le Conseil scientifique recommande de mettre en place une activité transversale dédiée à l'exposome, afin de renforcer les collaborations entre les différentes unités actuellement organisées par source d'exposition (alimentation, eau, air) ou par type d'agents (physiques, substances chimiques...) et regroupées en domaines. Cette activité transversale devrait permettre par exemple de :

- ▶ Se questionner systématiquement pour toute saisine sur les sources et voies d'exposition principales, en évaluant la nécessité de les agréger et d'organiser un traitement transversal de la saisine.
- ▶ S'interroger systématiquement sur la pertinence et la faisabilité d'intégrer la composante « mélange » dans les expertises.
- ▶ Inclure, pour la population générale, les expositions professionnelles, et à l'inverse pour les travailleurs, les sources et voies d'exposition de la vie quotidienne.
- ▶ Mener une réflexion pour proposer des évaluations de risque complètes (multi-sources, multi-voies, et multi-facteurs) intégrant les analyses d'impact sur la santé, les bénéfices et les coûts économiques associés.

3.2 Acculturer les agents et les membres des comités d'expertise de l'Anses

Le Conseil scientifique incite à :

- ▶ Former et sensibiliser les agents et les experts de l'Agence à :
 - La prise en compte des résultats des études épidémiologiques dans les étapes d'identification et de caractérisation du danger et à la confrontation des constats épidémiologiques aux résultats expérimentaux pour l'établissement des lignes de preuve.
 - L'évaluation des risques liés aux mélanges.
 - L'utilisation des données disponibles *via* les programmes nationaux de surveillance et les partenariats européens.
 - L'appropriation des principes FAIR² en matière de données (Findable, Accessible, Interoperable, Reusable).
 - L'usage des outils de spatialisation et d'analyse temporelle.
 - L'utilisation des méthodes d'analyses spécifiques à l'exposome (méthodes omiques, machine learning, etc.)

² FAIR : acronyme anglais pour *findable, accessible, interoperable, reusable* qualifiant un mode de travail de recherche garantissant la production de données facile à trouver, facile d'accès, interopérables et réutilisables

- ▶ Insérer dans les avis, le cas échéant, des points de vigilance pour attirer l'attention sur les composantes de l'exposome n'ayant pas été traitées dans la saisine : autres sources et voies pouvant contribuer à l'exposition, autres substances ayant des effets combinés, bénéfices potentiels des expositions, impacts écotoxicologiques, etc.
- ▶ Renforcer dans les comités d'expertise les compétences dans certains domaines, notamment dans les champs de l'écologie, l'écotoxicologie et des sciences humaines et sociales (épidémiologie sociale, anthropologie, etc.)

3.3 Organiser, mettre à disposition et analyser les données

Le Conseil scientifique conseille de :

- ▶ Développer la communication et la mise à disposition des données produites et gérées par l'Anses
- ▶ Consolider l'organisation selon les principes FAIR des bases de données recensant les différentes sources et voies d'exposition.
- ▶ Contribuer à la standardisation des données ainsi que des méthodes et des outils permettant leur recueil et leur stockage au niveau national (plateformes d'épidémiosurveillance, France exposome, infrastructure CALIS, grandes cohortes comme Constances, E4N-E3N, I-share, Psy-COHorte ...), européen (projet PARC, ...) et international.
- ▶ Contribuer à l'acquisition et à la structuration des données d'éco-exposome (eau, sol, air, biote) dans des bases de données interopérables.
- ▶ Veiller à la gestion durable des données en minimisant leur empreinte environnementale.
- ▶ Poursuivre le développement des méthodes et des outils d'analyse de données comme l'apprentissage automatique, permettant l'interopérabilité, l'analyse et l'interprétation des données en lien avec l'exposome.

3.4 Développer des méthodes et outils opérationnels

Le Conseil scientifique recommande de :

- ▶ Développer des approches intégrées pour l'évaluation des risques (multi-sources, multi-voies, mélanges, etc.) et travailler à la prise en compte des interactions entre facteurs. Pour cela, il s'agira par exemple de :
 - Organiser les méthodes et outils nécessaires à la réalisation d'évaluation des risques multi-sources et multi-voies, par exemple en élaborant des algorithmes de combinaisons de données.
 - Déployer une stratégie d'évaluation des risques liés aux mélanges de substances chimiques en priorisant les mélanges en fonction des questions réglementaires, en regroupant les substances en mélanges selon leur probabilité de co-expositions, leurs modes d'action, leurs effets spécifiques et cela en ayant recours aux approches intégrées en matière d'essais et d'évaluation de leur toxicité (IATA, Integrated Approaches to Testing and Assessment).

- Mettre à disposition les outils et méthodes dédiés aux expositions multi-sources et voies et aux mélanges comme celles développées dans le cadre de projets de recherche nationaux (Périclès, Coctell, etc.) et européens (Euromix, HBM4EU, ATHLETE, PARC, etc.)
- ▶ Promouvoir le développement de mesures spatiales et temporelles des expositions et élaborer des indices qui reflètent la variété des expositions au cours d'une vie, leur occurrence, leur durée ainsi que la sensibilité en fonction des périodes considérées.
- ▶ Améliorer la prise en compte des populations sensibles, des différentes voies d'exposition et des données d'imprégnation pour l'établissement de valeurs de référence et renforcer l'exigence sur la qualité des données et méthodes utilisées pour la construction de ces valeurs.
- ▶ Mieux intégrer les signaux environnementaux dans l'évaluation de l'exposition humaine et les interactions trophiques et comportementales entre espèces dans les évaluations des risques.

3.5 Consolider les collaborations et partenariats

Le Conseil scientifique encourage vivement :

- ▶ Les collaborations multidisciplinaires notamment afin de lier études épidémiologiques, études expérimentales (*in chemico*, *in vivo* et *in vitro*), modélisation (*in silico*), et évaluation des risques ou encore de renforcer les partenariats avec les acteurs de la recherche sur les éco-systèmes.
- ▶ Les grandes enquêtes prenant en compte plusieurs sources d'exposition permettant plus particulièrement d'investiguer les comportements spécifiques (végétarisme, fortes consommations, addictions, etc.), les populations sensibles (femmes enceintes, enfants, etc.), les contaminations locales, et d'intégrer les aspects sociaux et culturels.
- ▶ Les synergies dans des actions ancrées sur les territoires concernés entre l'Anses et d'autres opérateurs comme les ARS (Agence Régionale de Santé), les collectivités locales, ainsi que certaines parties prenantes (ONG, associations). Il encourage également le développement des sciences participatives afin de mieux tenir compte des spécificités géographiques, culturelles et sociales des populations dans l'évaluation des expositions, et dans les propositions de mesures de gestion.

S'agissant de la mission de financement de la recherche portée par l'Anses, le Conseil scientifique souhaite le maintien de l'exposome dans les thématiques prioritaires du Programme national de recherche Environnement Santé Travail (PNR EST), en ciblant notamment les questions mentionnées ci-dessus.

En conclusion, ce programme ambitieux d'intégration de l'exposome dans les activités de l'Anses nécessite un accompagnement par des moyens humains et financiers adaptés.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Anses souligne en premier lieu le caractère stratégique et pionnier aux niveaux national et européen du travail systémique entrepris pour déterminer les conditions de prise en compte de l'exposome dans les activités d'une agence sanitaire. En effet, l'Agence a estimé nécessaire, alors que le concept se consolide dans la communauté scientifique et qu'il a été inscrit dans la loi au sein du Code de la santé publique, d'investiguer les conditions de sa mise en œuvre dans le cadre de ses activités. Le travail a été mené dans le cadre d'une auto-saisine, confiée à son Conseil scientifique, en intégrant notamment des analyses de cas concrets de saisines en cours. L'Anses adopte les conclusions de son Conseil scientifique et du groupe de travail « Exposome ».

Les recommandations qui en sont issues ont vocation à renforcer et structurer la démarche de prise en compte de l'exposome dans les différentes activités de l'Agence (expertise, recherche et référence, vigilance et surveillance), afin de répondre aux enjeux de l'approche « Une seule santé » et aux questions sociétales de demain par une approche scientifique globale en matière d'évaluation des risques. Ces recommandations s'adressent à l'ensemble des acteurs impliqués dans les évaluations des risques produites par l'Anses : chercheurs, évaluateurs, experts, producteurs de données, et par ceux qui les mettent en œuvre : parties prenantes, acteurs sur le terrain, financeurs, gestionnaires, etc.

Comme souligné par son Conseil scientifique, la mise en œuvre de l'exposome dans les activités de l'Agence constitue un programme ambitieux qui devra être conduit de façon progressive et avec un accompagnement par des moyens humains et financiers adaptés. Le déploiement des recommandations formulées implique en effet une évolution des pratiques de l'Agence, l'acculturation et la montée en compétences de ses équipes et des membres de ses collectifs d'expertise, le développement accru de méthodes et d'outils adaptés afin de rendre pleinement opérationnelle l'intégration de l'exposome en évaluation des risques. Des évolutions sont également à intégrer en amont, dès les échanges avec les commanditaires d'expertise – ministères et parties prenantes habilités –, et dans les phases précoces dans la reformulation des questions et la planification du traitement des saisines. Pour les autres métiers de l'Anses, la mise en place de l'exposome dans les activités aussi bien de recherche, de référence, de surveillance et de vigilance devra notamment s'accompagner de l'application systématique des principes FAIR pour optimiser la gestion, l'organisation, la collecte et l'analyse des données générées ou utilisées par l'Agence. Cette évolution des pratiques au sein de l'Agence doit être accompagnée par la mise en place d'une organisation adaptée.

En complément de sa propre évolution, et avec pour objectif de nourrir plus largement les réflexions relatives à l'exposome, l'Agence estime important de partager les résultats de ses travaux, au travers de la diffusion du rapport auprès des acteurs de l'évaluation du risque, de sa publication au sein de sa communauté scientifique, ainsi qu'auprès de ses partenaires nationaux, européens et internationaux pour renforcer les collaborations sur cette thématique. Cette dynamique est déjà en cours avec la contribution de l'Anses à des programmes de recherche sur l'exposome (Athlete), sa participation aux initiatives nationales et européennes sur les maladies infectieuses dans le cadre « One Health », sa participation au groupe de recherche et d'expertise sur l'exposome (GREEX), et la coordination du partenariat européen sur l'évaluation du risque chimique PARC (Partnership for the Assessment of Risks from Chemicals). Dans ce partenariat, les work-packages dédiés aux principes FAIR, aux méthodes innovantes en matière d'analyse et de toxicologie et à l'approche intégrée de l'évaluation des risques tenant compte de l'évolution au cours de la vie des expositions multi-sources, multi-voies et multi-substances, apporteront des éléments essentiels à l'intégration de l'exposome

chimique dans les évaluations des risques de l'Agence. Ce projet rassemblant 200 partenaires européens marque la volonté de l'Anses d'être l'actrice incontournable en Europe en matière d'innovation en évaluation des risques.

Enfin, dans la période où le ministère chargé de la santé s'apprête à réviser la stratégie nationale de santé, en application de l'article L.1411 qui a introduit le concept de l'exposome dans la loi, les résultats de ce travail vont également être mobilisés par l'Anses pour y apporter sa contribution.

Pr. Benoit VALLET

MOTS CLES

Evaluation des risques, multi-expositions, vie entière, santé globale, médecine systémique, approche holistique

KEY WORDS

Risk assessment, multiple-exposure, lifetime, global health, systemic medicine, holistic approach

CITATION SUGGÉRÉE

Anses (2023). Avis relatif au rapport « Intégration de l'exposome dans les activités de l'Anses » (saisine 2022-METH-0197). Maisons-Alfort : Anses, 10 p.

Intégration de l'exposome dans les activités de l'Anses

**Saisine 2022-METH-0197 « Intégration de l'exposome dans les activités de
l'Anses »**

RAPPORT d'expertise collective

GT Exposome

Juin 2022

Citation suggérée

Anses. (2022). Intégration de l'exposome dans les activités de l'Anses. (Saisine 2022-METH-0197). Maisons-Alfort : Anses, 197 p.

Mots clés

Evaluation des risques, multi-expositions, vie entière, santé globale, médecine systémique, approche holistique

Key words

Risk assessment, multiple-exposure, lifetime, global health, systemic medicine, holistic approach

Présentation des intervenants

PRÉAMBULE : Les experts membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, intuitu personae, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

GROUPE DE TRAVAIL

Président

M. Robert BAROUKI – Professeur des universités, Directeur d'unité à l'Institut national de la santé et de la recherche médicale – Biochimie – Toxicologie – Exposome

Membres

M. Jean-Pierre CRAVEDI – Directeur de Recherches INRAE – Toxicologie

M. Philippe QUÉNEL – Professeur honoraire EHESP – Epidémiologie – Santé environnementale – Santé Publique

M. Jeanne GARRIC – Directrice de recherche émérite INRAE – Ecotoxicologie – Risque écologique

M. Alain KAUFMANN – Directeur du CoLaboratoire, unité de recherche-action, collaborative et participative de l'Université de Lausanne – Sciences humaines et sociales

Mme Pascale DUCHE – Professeur des universités, sciences et techniques des activités physiques et sportives, à l'université de Toulon – Physiologie de l'exercice

M. Jean-Marc BONMATIN – Chargé de recherche hors classe au centre national de la recherche scientifique d'Orléans – Chimie – Toxicologie

RAPPORTEURS

Mme Isabelle MOMAS – Professeure des universités, Santé publique et Environnement, Université de Paris, Faculté de Pharmacie de Paris – Santé publique – Santé environnementale – Epidémiologie environnementale – Expologie – Pollutions atmosphériques – Allergies

M. Christian DUCROT – Directeur de recherche, Chef de département adjoint santé animale à l'Institut national de la recherche agronomique de Montpellier – Epidémiologie – Santé animale – Usage des antibiotiques – Maladies infectieuses – Interdisciplinarité

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

Les travaux, objets du présent rapport ont été suivis et adoptés par le conseil scientifique de l'Anses.

- Conseil Scientifique – [2020-2023]

Présidente

Mme Isabelle MOMAS – Professeure des universités, Santé publique et Environnement, Université de Paris, Faculté de Pharmacie de Paris – Santé publique – Santé environnementale – Epidémiologie environnementale – Expologie – Pollutions atmosphériques – Allergies

Vice-Présidents

M. Alain BERGERET – Retraité, Professeur à l'université Lyon 1 - Praticien hospitalier médecine et santé au travail aux Hospices Civils de Lyon – Maladies professionnelles – Risques professionnels – Epidémiologie – Cancer

M. Hein IMBERECHTS – Fonction habituelle – Bactériologie (Escherichia coli et Salmonella) – Zoonoses – Résistance aux antibiotiques – Biologie moléculaire – Epidémiologie – Evaluation de risques

Membres

M. Robert BAROUKI – Professeur des universités, Directeur d'unité à l'Institut national de la santé et de la recherche médicale – Biochimie – Toxicologie – Exposome

Mme Francine BÉHAR – Professeure des universités à l'Université de Paris Descartes – Praticienne hospitalière en ophtalmologie à l'AP-HP – Neurosciences – Biologie – Ophtalmologie – Agents physiques – Santé humaine

M. Jean-Marc BONMATIN – Chargé de recherche hors classe au Centre national de la recherche scientifique d'Orléans – Chimie – Toxicologie

Mme Véronique COXAM – Directrice de recherche à l'Institut national de la recherche agronomique de Theix – Nutrition – Santé – Prévention nutritionnelle des maladies chroniques

Mme Catherine DARGEMONT – Directrice de recherche au Centre national de la recherche scientifique de Montpellier – Génétique – Epigénétique – Biologie cellulaire – Stratégie scientifique internationale – Evaluation – Management recherche

Mme Marion DESQUILBET – Chargée de recherche à l'Institut national de la recherche agronomique de Toulouse et à la Toulouse School of Economics – Economie, Interdisciplinarité – Environnement – Systèmes alimentaires – Modèles agricoles – Effets socio-économique des OGM

Mme Pascale DUCHÉ – Professeur des universités, sciences et techniques des activités physiques et sportives, à l'université de Toulon – Physiologie de l'exercice

M. Christian DUCROT – Directeur de recherche, Chef de département adjoint santé animale à l'Institut national de la recherche agronomique de Montpellier – Epidémiologie – Santé animale – Usage des antibiotiques – Maladies infectieuses – Interdisciplinarité

Mme Jeanne GARRIC – Directrice de recherche émérite à l'INRAE de Villeurbanne – Ecotoxicologie – Risque écologique

M. Pierre-Benoit JOLY – Président de l'Institut national de la recherche agronomique et de l'environnement (INRAE) Occitanie-Toulouse – Sociologie du risque – Socio-économie de l'innovation – Biotechnologies – Industrie des semences – Relations sciences-sociétés – Impacts socio-éco de la recherche

M. Alain KAUFMANN – Directeur du CoLaboratoire, unité de recherche-action, collaborative et participative de l'Université de Lausanne – Sciences humaines et sociales

Mme Emeline LAGRANGE – Praticien hospitalier en neurologie au Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes – Médecine – Neurologie – Environnement, Epidémiologie – Maladies neuromusculaires

M. Bruno LINA – Professeur à l'université de Lyon - Praticien hospitalier en virologie au Centre Hospitalier Universitaire de Lyon – Virologie – Infectiologie – Approche intégrative de la caractérisation et du contrôle de la surveillance du virus de la grippe – Maladies infectieuses

M. Marc LUCOTTE – Professeur au département des sciences de la Terre et de l'atmosphère de l'Université du Québec (UQAM) à Montréal – Sciences de l'environnement – Systèmes aquatiques – Sols agricoles – Métaux lourds – Pesticides – Gaz à effets de serre – Dynamique des systèmes environnementaux

M. Francis MÉGRAUD – Professeur émérite à l'Université de Bordeaux – Praticien attaché au Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux – Infections à helicobacter – Infections à campylobacter et autres infections digestives – Cancer de l'estomac

Mme Claire NEEMA – Professeure en Pathologie Végétale, Montpellier Supagro – Santé des végétaux – Phytopathologie – épidémiologie végétale – Coévolution – Génétique des populations

Mme Marie-Claude PAQUETTE – Conseillère scientifique spécialisée – Chercheur d'établissement à l'Institut national de santé publique du Québec – Environnement alimentaire – politiques publiques – Alimentation/nutrition – Aliments transformés – Taxation des boissons sucrées

M. Philippe QUÉNEL – Professeur honoraire à l'Ecole des hautes études en santé publique – Médecine – Epidémiologie – Santé publique

M. Marc SOULAT – Professeur à l'université Toulouse 3 - Praticien hospitalier en médecine et santé au travail au Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse – Santé travail – Maladies professionnelles – Santé environnement – Phytopharmacovigilance – Agriculture agronomie – Exposome

M. Noël TORDO – Chef de l'unité stratégies antivirales à l'Institut Pasteur de Paris et Directeur de l'institut Pasteur de Guinée – Virologie – Stratégies antivirales – Ebola – Santé animale

Mme Florence VAL – Professeur en phytopathologie, Directrice du département Ecologie, Agrocampus Ouest Rennes – Santé végétale – Génétique de la résistance chez les plantes

M. Xavier VAN HUFFEL – Ancien Directeur de la direction d'encadrement pour l'évaluation des risques à l'Agence fédérale belge pour la sécurité de la chaîne alimentaire (AFSCA) – Santé animale – Epidémiologie – Evaluation des risques – Chaîne alimentaire – Recherche – Risques émergents

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Mme Amélie CRÉPET – Cheffe de projets scientifiques – Méthodologie en Evaluation des Risques Sanitaires – Exposome

M. Matthieu SCHULER – Directeur général délégué « Pôle Sciences pour l'Expertise » – Sécurité sanitaire

Contribution scientifique

Mme Amélie CRÉPET – Cheffe de projets scientifiques – Méthodologie en Evaluation des Risques Sanitaires – Exposome

M. Matthieu SCHULER – Directeur général délégué « Pôle Sciences pour l'Expertise » – Sécurité sanitaire

M. Pascal SANDERS – Directeur Scientifique « Exposition et Toxicologie des Contaminants Chimiques » – Analytique – Toxicologie

M. Julien JEAN – Chef de projets scientifiques – Evaluation des risques alimentaires

Mme Clémence FOURNEAU – Cheffe de projets scientifiques – Santé travail

Mme Aurélie MATHIEU-HUART – Adjointe à la cheffe d'unité – Valeurs de référence

Mme Fatoumata SISSOKO – Cheffe de projets scientifiques – Valeurs de référence

Mme Morgane BACHELOT – Coordinatrice d'expertises scientifiques – Evaluation des risques liés à l'eau de consommation

Mme Emmanuelle DURAND – Cheffe de projets scientifiques – Evaluation des risques liés aux milieux aériens

Mme Olivia ROTH-DELGADO – Cheffe de projets scientifiques – Sécurité sanitaire des agents physiques et nouvelles technologies

Mme Aurélie NIAUDET – Adjointe au chef d'unité d'évaluation des risques liés aux agents physiques – Santé travail santé environnement

Mme Aurélie DESBRÉE – Cheffe de l'unité Financement de la Recherche – Financement de la Recherche

Mme Laetitia DUBOIS – Directrice du Financement de la Recherche et de la Veille Scientifique – Financement de la Recherche

Mr Laurent GUILLIER – Chef de projets scientifiques – Evaluation des risques microbiologiques

Mme Fanny DEBIL – Coordinatrice d'études scientifiques – Sciences sociales

Mme Madeline CARSIQUE – Chargée de projets scientifiques – Evaluation des risques à des mélanges de substances chimiques

Ateliers d'intelligence collective

M. Julien JEAN – Chef de projets scientifiques – Evaluation des risques alimentaires

Mme Amélie CRÉPET – Cheffe de projets scientifiques – Méthodologie en Evaluation des Risques Sanitaires – Exposome

Facilitation graphique

M. Julien JEAN – Chef de projets scientifiques – Evaluation des risques alimentaires

Secrétariat administratif

Mme Frieda NGOUE – Assistante de direction

M. Régis MOLINET – Gestionnaire administratif

AUDITION DE PERSONNALITÉS EXTÉRIEURES

M. Luc MULTIGNER – Directeur de recherche – Inserm

CONTRIBUTIONS EXTÉRIEURES AU(X) COLLECTIF(S)

Co-exposition au chlordécone et à d'autres organochlorés (Chapitre 6.4.4)

Mme Paule VASSEUR – Professeur émérite – Université de Lorraine

SOMMAIRE

Présentation des intervenants	3
Sigles et abréviations.....	13
Glossaire.....	18
Liste des tableaux	23
Liste des figures.....	24
1. Contexte, objet et modalités de réalisation de l'expertise.....	26
1.1 Contexte et objectifs	26
1.2 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation.....	28
1.3 Prévention des risques de conflits d'intérêts	28
2. L'exposome.....	30
2.1 Définition.....	30
2.2 Projets de recherche et infrastructures	36
3. L'exposome dans la mission de financement de la recherche de l'Anses	40
3.1 Bilan des projets en lien avec l'exposome sur les 10 dernières années	41
3.2 Compléments aux questions à la recherche du PNR EST 2022	45
4. L'exposome dans la mission d'expertise collective de l'Anses : état des lieux et recommandations	46
4.1 Exposome et études épidémiologiques.....	46
4.1.1 Contexte et identification des enjeux	46
4.1.2 Ce que fait déjà l'Anses.....	49
4.1.3 Recommandations à court terme (2023-2025)	50
4.1.4 Recommandations à moyen terme (2026-2029).....	50
4.1.5 Recommandations à long terme (2030 et plus)	51
4.2 Les données de l'exposome : interopérabilité et analyses	51
4.2.1 Contexte et identification des enjeux	51
4.2.2 Ce que fait déjà l'Anses.....	54
4.2.3 Recommandations à court et moyen termes (2023-2029)	55
4.2.4 Recommandations à long terme (2030) pour les activités d'expertise de l'Anses ...	56
4.3 Évaluation des risques liés aux mélanges.....	56
4.3.1 Contexte et identification des enjeux	56
4.3.2 Ce que fait déjà l'Anses.....	59
4.3.3 Recommandations à court terme (2023-2025)	60
4.3.4 Recommandations à moyen terme (2026-2029).....	61
4.3.5 Recommandations à long terme (2030 et plus)	62
4.4 Évaluation des expositions multi-sources et multi-voies.....	62
4.4.1 Contexte et identification des enjeux	62

4.4.2	Ce que fait déjà l'Anses.....	64
4.4.3	Recommandations à court terme (2023-2025)	65
4.4.4	Recommandations à moyen terme (2026-2029).....	66
4.4.5	Recommandations à long terme (2030 et plus)	67
4.5	Évaluation dynamique des expositions	67
4.5.1	Contexte et identification des enjeux	67
4.5.2	Ce que fait déjà l'Anses.....	72
4.5.3	Recommandations à court terme (2023-2025)	74
4.5.4	Recommandations à moyen terme (2026-2029).....	74
4.5.5	Recommandations à long terme (2030 et plus)	75
4.6	Établissement de valeurs de référence	75
4.6.1	Contexte et identification des enjeux	75
4.6.2	Ce que fait déjà l'Anses.....	77
4.6.3	Recommandations à court terme (2023-2025)	78
4.6.4	Recommandations à moyen terme (2026-2029).....	79
4.6.5	Recommandations à long terme (2030 et plus)	79
4.7	Évaluation des risques et de l'impact sur la santé publique	79
4.7.1	Contexte et identification des enjeux	79
4.7.2	Ce que fait déjà l'Anses.....	82
4.7.3	Recommandations à court terme (2023-2025)	83
4.7.4	Recommandations à moyen terme (2026-2029).....	84
4.7.5	Recommandations à long terme (2030 et plus)	84
4.8	L'éco-exposome	84
4.8.1	Contexte et identification des enjeux	84
4.8.2	Ce que fait déjà l'Anses.....	89
4.8.3	Recommandations à court terme (2023-2025)	89
4.8.4	Recommandations à moyen terme (2026-2029).....	90
4.8.5	Recommandations à long terme (2030 et plus)	91
4.8.6	Nécessité d'une évolution culturelle et structurelle de l'Anses	91
5.	Déploiement et recommandations générales	92
5.1	Lors de la planification des expertises	92
5.2	Cinq recommandations clés.....	94
6.	Application à des saisines	97
6.1	Travailleurs des déchets	97
6.1.1	Contexte.....	97
6.1.2	Objectif de la saisine	98

6.1.3	Recommandations du GT exposome	99
6.1.4	Actions et ressources mises en œuvre.....	99
6.1.5	Conclusion	108
6.2	Valeurs de référence	109
6.2.1	Contexte.....	109
6.2.2	Objectif de la saisine	110
6.2.3	Recommandations du GT exposome	110
6.2.4	Actions et ressources mises en œuvre.....	112
6.2.5	Conclusion	116
6.3	Micro-capteurs pour le suivi de la qualité de l'air intérieur et extérieur	117
6.3.1	Contexte.....	117
6.3.2	Objectifs de la saisine	118
6.3.3	Recommandations du GT exposome	119
6.3.4	Actions et ressources mises en œuvre.....	119
6.3.5	Conclusion	121
6.4	Chlordécone	121
6.4.1	Contexte.....	121
6.4.2	Objectif de la saisine	122
6.4.3	Recommandations du GT Exposome.....	122
6.4.4	Actions et ressources mises en œuvre.....	128
6.4.5	Conclusion	132
6.5	Outils numériques et santé des enfants et adolescents	133
6.5.1	Contexte.....	133
6.5.2	Objectif de la saisine	133
6.5.3	Recommandations du GT exposome	134
6.5.4	Actions et ressources mises en œuvre.....	135
6.5.5	Conclusion	137
6.6	Retour d'expérience sur la mise en œuvre des recommandations dans les saisines 138	
6.6.1	Répartition des rôles entre le GT exposome et les GT/CES des saisines.....	138
6.6.2	Difficultés rencontrées.....	138
6.6.3	Enseignements issus du retour d'expérience pour la prise en compte des recommandations du chapitre 4 dans les futures saisines.....	139
	Conclusion.....	140
7.	Bibliographie.....	141
	Annexe 1 Contexte, enjeux et termes de référence de la mission que l'Anses souhaite confier à un GT du Conseil scientifique de l'Agence.....	179

Annexe 2	Liste des projets PNR EST retenus traitant de l'exposome	183
Annexe 3	Recherches complémentaires pour la saisine Travailleurs des déchets..	184
Annexe 4	Intérêt de prendre en compte la co-exposition à d'autres contaminants dans l'évaluation des risques liés à l'exposition au chlordécone aux Antilles – l'exemple des organochlorés	186

Sigles et abréviations

AASQA	Association Agréée de Surveillance de la Qualité de l'Air
ADEME	Agence de l'environnement et de la maîtrise de l'énergie
ADHD	Attention Deficit Hyperactivity Disorder (TDAH : trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité)
ADME	Absorption, Distribution, Métabolisme et Excrétion
ADONIS	Assessing Determinants of the Non-Decreasing Incidence of Salmonella
AEP	Aggregate Exposure Pathway
AFNOR	Agence Française de normalisation
AFSSA	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AMPA	Acide aminomethylphosphonique
Anact	Agence nationale pour l'amélioration des conditions de travail
ANR	Agence Nationale de la Recherche
Anses	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
AOP	Adverse outcome pathway
APPA	Association pour la Prévention de la Pollution Atmosphérique
ARS	Agence Régionale de Santé
ASE	Analyse socio-economique
ATHLETE	Advancing Tools for Human Early Lifecourse Exposome Research and Translation
AVIESAN	Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé
B[a]P	Benzo[a]pyrène
BAuA	Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (Institut fédéral pour la sécurité et la santé au travail)
BETA	Budget espace-temps-activités
BPA	Bisphénol A
BTEX	Benzène, toluène, ethylbenzène, xylènes
BTP	Bâtiment et Travaux Publics
CALIPSO	Consommations Alimentaires de produits de la mer et Imprégnation aux éléments traces, polluants et Oméga 3

CE	Commission européenne
CES	Comité d'experts spécialisé
CHEAR	Children's health exposure analysis resource
CIRC	Centre International de Recherche sur le Cancer
COV	Composé organique volatil
CRÉDOC	Centre de Recherche pour l'Étude et l'Observation des Conditions de vie
CS	Conseil scientifique
DALY	Disability adjusted life years
Dares	Direction de l'Animation de la Recherche, des Études et des Statistiques
DCSMM	Directive Cadre Stratégie pour le Milieu Marin
DEEE	Déchets des Équipements Électriques et Électroniques
DER	Direction de l'Évaluation des Risques
DGAL	Direction générale de l'Alimentation
DGCCRF	Direction générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des fraudes
DGEC	Direction générale de l'Énergie et du Climat
DGPR	Direction générale de la Prévention des Risques
DGS	Direction générale de la Santé
DMLA	Dégénérescence Maculaire Liée à l'Âge
DNEL	Derived no effect level
DTU	Denmark technical university
EAT	Etudes de l'Alimentation Totale
EATi	Etudes de l'Alimentation Totale infantile
EDCH	Eaux Destinées à la Consommation Humaine
EFSA	European food safety authority
EHEN	European human exposome network
EHESP	École des Hautes Études en Santé Publique
EJP OH	European Joint Programme One Health
EQIS	Evaluation quantitative d'impact sanitaire
EQRS	Evaluation Quantitative du Risque Sanitaire
Equal-Life	Early environmental quality and lifecourse mental health effects

ERCA	Evaluation des Risques Physico-Chimiques dans les Aliments
ERS	Evaluation des Risques Sanitaires
ESFRI	European Strategy Forum on Research Infrastructures
Ester	Épidémiologie en Santé au Travail et ergonomie
ETUI	European trade union institute
EU	European Union
FAIR	Findable, Accessible, Interoperable, Reusable.
FIOH	Finnish Institute of Occupational Health
FNE	France Nature Environnement
FSK-ML	Food safety knowledge markup language
GT	Groupe de Travail
HAS	Haute Autorité de Santé
HAP	Hydrocarbures aromatiques polycycliques
HBGV	Health based guidance values
HCB	Hexachlorobenzène
HRMS	Spectrométrie de Masse à Haute Résolution
INCA	Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires
INERIS	Institut national de l'environnement industriel et des risques
INRAe	Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement
Inserm	Institut national de la santé et de la recherche médicale
Iresp	Instance régionale d'éducation et de promotion de la santé
Irset	Institut de recherche en santé, environnement et travail
IRSN	Institut National de Recherche et de Sécurité
ISGlobal	Instituto de Salud Global (Institut pour la santé mondiale)
ITMO	Instituts Thématiques Multi-Organismes
JRC	Joint Research Centre (Centre commun de recherche)
LABERCA	Laboratoire d'Etude des Résidus et Contaminants
LCSQA	Laboratoire Central de Surveillance de la Qualité de l'Air
LERES	Laboratoire d'Etude et de Recherche en Environnement et Santé
LMR	Limite Maximale en Résidu

LOAEC	Lowest Observed Adverse Effect Level
LQ	Limite de quantification
MAF	Mixture Assessment Factor
MCRA	Monte Carlo Risk Assessment
MCV	Maladies cardiovasculaires
MESRI	Ministère de l'Enseignement Supérieur, de la Recherche et de l'Innovation
NAF	Nomenclature d'Activités Française
NOAEC	No Observed Adverse Effect Level
NQE	Norme de Qualité Environnementale
NRCWE	National Research Centre for the Working Environment
OCDE	Organisation de Coopération et de Développement Economiques
OFB	Office Français de la Biodiversité
OM	Ordures ménagères
OMM	Organisation Mondiale de la Météo
OMR	Ordures ménagères résiduelles
OMS	Organisation mondiale de la Santé
ONG	Organisation Non gouvernementale
Oqali	Observatoire de la Qualité de l'Alimentation
PBDE	Polybromodiphényléthers
PBPK	Physiological Based Pharmacokinetic
PCB	Polychlorobiphényle
PFOA	Acide perfluorooctanoïque
PFOS	Acide perfluorooctanesulfonique
PM	Particulate Matter (particules en suspension)
PNNS	Programme national nutrition santé
PNR EST	Programme National de Recherche Environnement-Santé-Travail
PNSE4	Plan National Santé-Environnement 4
QI	Quotient Intellectuel
QSAR	Quantitative Structure Activity Relationship
REACH	Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals

REP	Responsabilité Elargie du Producteur
SDHI	Succinate dehydrogenase Inhibitors
SIG	Systèmes d'Information Géographiques
STIS	Space-time Information System Technologies
TK	Toxicocinétique
TK/TD	Toxicokinetic-Toxicodynamic
TMS	Troubles Musculo-Squelettiques
UF	Uncertainty Factor
UMT	Unité Mixte Technologique
VBR	Valeurs Biologiques de Référence
VG	Valeur Guide
VGAI	Valeurs Guides de l'Air Intérieur
VGPI	Valeurs Guides pour les Poussières Intérieures
VGS	Valeur Guide Sanitaire
VLB	Valeurs Limites Biologiques
VLEP	Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle
VR	Valeur de Référence
VTR	Valeur Toxicologique de Référence

Glossaire

Approche « carrière entière »	Prise en compte de l'ensemble des conditions et contraintes de travail vécues par le travailleur au cours de sa carrière professionnelle est considéré.
Approche « data driven »	Approche basée sur la collecte de données provenant de sources multiples sans savoir <i>a priori</i> ce qui sera fait de ces données et l'analyse de ces données pour voir si elles peuvent aider à résoudre des problèmes de surveillance. (Chiolero and Buckeridge 2020)
Approche « vie entière »	Prise en compte de l'ensemble des déterminants de santé au cours d'une vie.
Biomarqueur d'effet	Paramètre qui reflète la réponse biologique (adverse ou non) à une exposition. Cette réponse est un changement observable et/ou mesurable au niveau moléculaire, biochimique, cellulaire, physiologique ou comportemental, qui permet de révéler l'exposition présente ou passée d'un individu à au moins un agent chimique, biologique, physique. (OPERSEI 2005)
Biosurveillance	Surveillance de l'exposition des populations par la mesure des niveaux de concentration dans un organisme (ou imprégnation) de substances chimiques (et de leurs produits de dégradation) et de polluants présents dans l'environnement. Cette mesure se fait par le dosage de biomarqueurs dans des prélèvements biologiques de sang, d'urine, de cheveux, ou encore de lait maternel. (Ministère des Solidarités et de la Santé 2022)
Eco-exposome	Extension des informations nécessaires pour décrire l'exposition et les interactions stressants –récepteurs internes à l'organismes et externes, incluant l'environnement général et l'écosphère (National Research Council 2012)
Effet néfaste	Changement dans les fonctions physiologiques ou dans la structure des cellules pouvant entraîner des maladies ou des problèmes de santé. (US Agency for Toxic Substances and Disease Registry 2018)
Epidémiologie	Science qui étudie notamment à quelle fréquence et pourquoi certaines maladies ou d'autres conditions médicales sont présentes dans différents groupes de population. Elle comprend l'étude de mesures liées à la santé et à des facteurs de risques potentiels (p. ex. l'exposition à des pesticides ou la carence en vitamines) dans une population, et la manière dont

	ces facteurs peuvent influencer sur le risque de survenue de problèmes de santé. (EFSA n.d.)
Épigénétique	Étude des changements dans l'activité des gènes, n'impliquant pas de modification de la séquence d'ADN et pouvant être transmis lors des divisions cellulaires. Contrairement aux mutations qui affectent la séquence d'ADN, les modifications épigénétiques sont réversibles. (Inserm 2017)
Etude sur l'alimentation totale	Étude conçue pour estimer la consommation probable de substances nocives ou bénéfiques par le biais de l'alimentation. Lors de la réalisation d'une telle étude, des aliments couramment consommés sont achetés dans les magasins d'un pays donné avant d'être analysés. (EFSA n.d.)
Evaluation des risques cumulés	Méthode d'évaluation des risques sanitaires ou environnementaux posés par des substances multiples telles que des substances chimiques. (EFSA n.d.)
Evaluation du poids des preuves	Méthodologie permettant d'évaluer la pertinence et la qualité des données, puis de combiner des données hétérogènes. (Anses 2016b)
Evaluation des risques	Domaine spécialisé des sciences appliquées qui consiste à passer en revue des données et des études scientifiques afin d'évaluer les risques associés à certains agents pouvant avoir des effets néfastes sur la santé. Elle comporte 4 étapes : l'identification du danger, la caractérisation du danger, l'évaluation de l'exposition à ce danger et la caractérisation du risque. (EFSA n.d.)
Expologie	L'expologie est la science de l'évaluation des expositions. Elle a pour objet d'identifier et de caractériser, dans les situations réelles, le contact avec les agents toxiques et la pénétration de ces derniers dans l'organisme. (Sari-Minodier et al. 2008)
Exposition	Concentration ou quantité d'une substance donnée absorbée par diverses voies pour une personne, une population ou un écosystème de façon ponctuelle ou chronique et dans un intervalle de temps donné. (EFSA n.d.)
Exposition agrégée	Exposition à une substance chimique <i>via</i> les différentes sources (aliments, eau, air, produits de consommation, etc.) et voies d'exposition (ingestion, inhalation, cutanée) dont elle peut être issue. (Amélie Crépet, Denys, and Hulin 2012)
Exposome	Totalité des expositions néfastes comme bénéfiques à des agents chimiques, biologiques, et physiques, en interaction avec le statut physiologique, le milieu de vie et le contexte psycho-social, que connaît un organisme vivant de sa

	conception jusqu'à la fin de sa vie afin d'expliquer son état de santé. (GT Exposome Anses)
Exposomique	Etude de l'exposome reposant sur l'utilisation de méthodes d'évaluation de l'exposition interne et externe (NIOSH 2022). Les méthodes « omiques » sont utilisées pour évaluer les expositions internes tandis que les données de concentrations dans les différentes sources sont combinées aux données sur les facteurs d'exposition pour évaluer les expositions externes
Facteur d'exposition	Variables individuelles (e.g. comportementales, morphologiques, physiologiques, biologiques) qui influencent la dose interne d'un agent auquel un individu est exposé (U.S. Environmental Protection Agency (EPA) 2011)
Machine learning (Apprentissage automatique)	Forme d'intelligence artificielle ayant pour vocation d'entraîner les ordinateurs à ingérer et traiter des informations automatiquement.
Mélange (chimique)	Mélange de substances dans lequel chaque composé chimique peut avoir un effet identifiable distinct et/ou un effet combiné sur l'organisme. (EFSA n.d.)
Méta-analyse	Démarche statistique combinant les résultats d'une série d'études indépendantes sur un problème donné. (Anses 2016b)
Microbiote	Communautés microbiennes colonisant différents sites. On parle de microbiote intestinal, pulmonaire ou cutané. (Inserm 2016)
Multi-facteur/factorielle	Plusieurs déterminants de la santé de diverse nature (agents chimiques, biologiques, physiques, contexte psycho-social, socio-économique, et contraintes organisationnelles, etc.) sont considérés.
Multi-sources	Plusieurs sources d'exposition sources (aliments, eau, air, poussière, produits de consommation, etc.) d'exposition sont considérées.
Multi-voies	Plusieurs voies d'exposition (ingestion, inhalation, cutanée) sont considérées.
Omiques	Technologies de grande puissance utilisées pour l'analyse holistique des molécules qui constituent les cellules des organismes vivants ; par exemple, la génomique est l'étude du génome entier, tandis que la protéomique est l'analyse de la totalité des protéines contenues dans un échantillon biologique. (EFSA n.d.). On trouve aussi la metabonomique, lipidomique, la transcriptomique.
Population à risque	Groupe d'individus ayant un niveau d'exposition à un agent chimique, physique ou biologique présentant un risque pour

	leur santé. Par exemple, dans le cas d'un agent chimique ou physique, il peut s'agir des individus ayant des expositions supérieures à la VTR. De même, il peut s'agir d'un groupe d'individus présentant des inadéquations au regard d'apports nutritionnels attendus pour être en bonne santé. La population à risque peut inclure des individus dits sensibles ou vulnérables mais pas nécessairement.
Population sensible	Groupe d'individus pour lesquels la réponse à un agent chimique, physique ou biologique se produit, du fait de facteurs intrinsèques aux individus de ce groupe, à un niveau d'exposition significativement plus bas que pour la population générale. Il s'agit par exemple des enfants, femmes enceintes, personnes asthmatiques, personnes immunodéprimées, personnes en surpoids et obésité, insuffisants respiratoires chroniques, ou encore présentant des spécificités comme l'anxiété, une ou des maladies mentales.
Population vulnérable	Groupe comprenant outre les populations sensibles, les personnes, qui en raison de facteurs extrinsèques : sociaux (e.g. isolement, barrières culturelles, accès à l'information), économiques (e.g. précarité/pauvreté, typologie d'emploi occupé), environnementaux (e.g. habitat, localisation géographique) ou comportementaux (e.g. comportement alimentaire), peuvent être soumis à une exposition plus élevée à certains agents chimiques, biologiques ou physiques.
Risque	Probabilité de survenue d'une blessure ou d'un dommage pour la santé. (US Agency for Toxic Substances and Disease Registry 2018)
Santé mentale	Etat de bien-être qui permet à chacun de réaliser son potentiel, de faire face aux difficultés normales de la vie, de travailler avec succès et de manière productive, et d'être en mesure d'apporter une contribution à la communauté (World Health Organization 1985)
Thésaurus	Répertoire structuré de termes (mots-clés) pour l'analyse de contenu et le classement de documents
Toxicocinétique	Étude des processus par lesquels des substances potentiellement toxiques sont traitées dans le corps. Cette analyse implique une bonne compréhension des mécanismes d'absorption, de distribution, de métabolisation et d'excrétion des substances. (EFSA n.d.)
Toxicodynamique	Études des processus par lesquels les substances chimiques interagissent avec le corps, et les réactions subséquentes conduisant à des effets indésirables.

	(EFSA n.d.)
Toxicologie	Etude des effets néfastes de substances sur les êtres humains ou les animaux. (US Agency for Toxic Substances and Disease Registry 2018)
Valeur toxicologique de référence	Valeur définissant le niveau d'une substance particulière auquel une personne peut être exposée sans danger pendant une période spécifiée ; par exemple, la dose journalière admissible (DJA). (EFSA n.d.)

Liste des tableaux

Tableau 1 : Emissions chimiques liées aux activités d'incinération ou de compostage des déchets non dangereux pour lesquelles l'exposition des travailleurs est très probable ou supérieure aux valeurs limites d'exposition professionnelle	101
Tableau 2 : Déterminants de la santé mentale	105
Tableau 3 : Interactions entre déterminants faisant l'objet d'études.....	105
Tableau 4 : Résultats des requêtes simples « santé mentale » et « déterminants de la santé mentale »	107
Tableau 5 : Propriétés toxicologiques communes aux organochlorés (chlordécone, <i>p,p'</i> -DDE, PCB, HCB et lindane).....	129
Tableau 6 : Substances référencées dans le programme Athlète comme ayant des effets sur le neurodéveloppement (développement cognitif, troubles du comportement) ou le métabolisme chez l'enfant, qui pourraient être comparables aux effets suspectés être en lien avec l'usage des écrans	135
Tableau 7 : Codes professions retenus en lien avec la gestion des ordures ménagères (nomenclature des professions et catégories socioprofessionnelles PCS 2003)	184
Tableau 8 : Code activité retenu en lien avec la gestion des ordures ménagères (nomenclature d'activités française NAF 2003).....	184
Tableau 9 : Agents ou familles de nuisances chimiques pour lesquelles l'intensité moyenne d'exposition des travailleurs de la gestion des ordures ménagères n'est ni faible, ni très faible (Extraction Sumex2).....	184
Tableau 10 : Synthèse des principales études mesurant les niveaux d'imprégnation (ng/g de lipides) en PCB 153, PCB 180 et <i>p,p'</i> -DDE de la population adulte antillaise en comparaison à celles d'autres populations.	187
Tableau 11 : Distribution des concentrations d'imprégnation par le <i>p,p'</i> -DDE en Guadeloupe /Etude KANNARI 2013-2014 et en Métropole/ENNS 2006-2007. Ratio des concentrations d'imprégnation pour les tranches d'âge 40-59 et > 60 ans	190
Tableau 12 : Risque de cancer de la prostate en Guadeloupe liée à l'exposition au Chlordécone et/ou au DDE : odd ratio (OR) et intervalle de confiance à 95% (95%CI) dans Multigner et al (2010) et Emeville et al (2015)	192
Tableau 13 : Propriétés toxicologiques communes aux organochlorés Chlordécone, <i>p,p'</i> -DDE, PCB, HCB et Lindane.....	195

Liste des figures

Figure 1 : Nombre de publications et de citations contenant le mot-clef « exposome » depuis son apparition en 2005.	31
Figure 2 : Répartitions des publications contenant le mot-clé « exposome » en fonction du domaine.	31
Figure 3 : Classement des pays dans le monde en termes de publications contenant le mot-clé « exposome », 2016 à 2020. La France est classée deuxième (Données R. Slama).	32
Figure 4 : Représentation en 4 modules de l'étude de l'exposome: l'écosystème, origines des expositions, aux réponses biologiques et effets sur la santé en passant par les niveaux d'expositions externes, internes. La bulle temporelle souligne que l'exposome étudie les expositions sur la vie entière. Les flèches indiquent les relations entre les différents modules. Le détail de chaque élément d'un module permet de présenter différents exemples mais la liste n'est pas exhaustive.	34
Figure 5: Représentation de l'exposome sous forme d'un exemple de parcours individuel avec des événements d'exposition chimiques, biologiques, physiques apparaissant au cours de la vie et entraînant potentiellement des événements de santé.	35
Figure 6 : Disciplines employées pour étudier l'exposome montrant la diversité des domaines scientifiques nécessaires (représentation non exhaustive).	36
Figure 7 : Les différents projets européens H2020 du cluster EHEN.	37
Figure 8 : Répartition des différents modèles épidémiologiques et toxicologiques utilisés dans les projets financés par le PNR EST depuis 10 ans. Un projet peut étudier plusieurs modèles.	42
Figure 9 : Les différents types de dangers considérés et leur proportion dans les projets en lien avec l'exposome.	43
Figure 10 : Effets abordés dans les projets financés par le PNR EST en lien avec l'exposome.	44
Figure 11 : Les huit thématiques autour desquelles s'organisent les recommandations du GT en matière de prise en compte de l'exposome en évaluation des risques.	46
Figure 12 : Recommandations concernant l'exposome et les études épidémiologiques.	48
Figure 13 : Recommandations concernant les données de l'exposome.	54
Figure 14 : Recommandations pour intégrer la composante mélanges dans l'évaluation des risques	59
Figure 15 : Recommandations concernant l'évaluation des expositions multi-sources et multi-voies.	64
Figure 16 : Recommandations concernant l'évaluation dynamique des expositions.	72
Figure 17 : Recommandations concernant l'établissement de valeurs de référence.	77
Figure 18 : Recommandations concernant l'évaluation des risques et de l'impact sur la santé.	82
Figure 19 : Relations entre les expositions chimiques de l'environnement et des êtres vivants dont l'humain. Tout type d'exposition chimique exogène peut modifier l'exposition endogène et activer des voies de toxicité cellulaire. Le niveau cellulaire peut servir d'intégrateur pour	

comprendre les mécanismes d'effets néfastes sur la santé humaine et les effets au niveau de l'écosystème (Escher et al. 2017).....	86
Figure 20 : Recommandations concernant l'éco-exposome.....	88
Figure 21 : Composantes de l'exposome à introduire progressivement dans les évaluations des risques (ERS) de demain. Le choix des composantes s'effectue en fonction du sujet de la saisine et de son calendrier.....	92
Figure 22 : Arbre de décision à utiliser lors de la phase de planification des expertises.	93
Figure 23 : Schématisation de l'introduction des différentes composantes dans les ERS. Les modules représentent les composantes et sont ajoutés en fonction de la question posée. Plus le nombre de modules augmentent plus le niveau de prise en compte des composantes de l'exposome est important. Le niveau de prise en compte de l'exposome est associé à un niveau de complexité et de réalisme grandissant.....	94
Figure 24 Les 5 applications à des saisines détaillées dans ce rapport.....	97
Figure 25 : Requêtes bibliographiques conduites sur les effets immunologiques des substances ou familles chimiques fréquemment identifiées en lien avec les activités de gestion des ordures ménagères.....	102
Figure 26 : Requête bibliographique infections respiratoires et travailleurs des déchets.....	103
Figure 27 : Croisements de requêtes « santé mentale » et « déterminants de la santé mentale »	107
Figure 28 : Requête bibliographique santé mentale et travailleurs des déchets.....	108
Figure 29 : Influence du contexte chimique et biologique en matière de danger (Woodruff et al., 2008)	111
Figure 30 : Les 4 actions proposées par le GT exposome sur la prise en compte des populations sensibles pour l'établissement des valeurs de référence.....	113
Figure 31 : Planning des travaux sur le chlordécone et intégration des recommandations (bulles jaunes) du GT exposome.....	123
Figure 32 : Niveaux d'imprégnations en <i>p,p'</i> -DDE aux Antilles et en France hexagonale des adultes de plus de 18 ans (en ng/g de lipides).....	128
Figure 33 : Le temps libre des 11-17 ans en France en 2009, selon l'enquête Emploi du temps (Insee) (HCFEA 2018) en heure par jour.....	137
Figure 34 : Niveaux d'imprégnations en PCB 153 aux Antilles et en France hexagonale des adultes de plus de 18 ans (en ng/g de lipides).....	188
Figure 35 : Niveaux d'imprégnations en PCB 180 aux Antilles et en France hexagonale des adultes de plus de 18 ans (en ng/g de lipides).....	189
Figure 36 : Niveaux d'imprégnations en <i>p,p'</i> -DDE aux Antilles et en France hexagonale des adultes de plus de 18 ans (en ng/g de lipides).....	190
Figure 37 : Ratio des imprégnations en <i>p,p'</i> DDE chez les individus de plus de 40 ans entre la Guadeloupe et la Martinique et la France Hexagonale (ng/g de lipides)	190

1. Contexte, objet et modalités de réalisation de l'expertise

1.1 Contexte et objectifs

Depuis son émergence en 2005, le concept d'exposome a suscité de nombreux travaux de recherche s'inscrivant dans un continuum de questions à la science quant au rôle des facteurs environnementaux dans le développement des pathologies chroniques qui au cours des dernières décennies se sont hissées au premier rang des causes de mortalité dans les pays développés. L'intérêt qui lui est porté a convaincu, au-delà des équipes de recherche, les décideurs publics avec son introduction dans la loi de modernisation du système de santé du 28 janvier 2016.

Ainsi, dans le cadre des dispositions portant sur l'administration générale de la santé, il est écrit que la politique de santé comprend (Article L.1411-1, 1^{er} alinéa) : « *La surveillance et l'observation de l'état de santé de la population et l'identification de ses principaux déterminants, notamment ceux liés à l'éducation et aux conditions de vie et de travail. L'identification de ces déterminants s'appuie sur le concept d'exposome, entendu comme l'intégration sur la vie entière de l'ensemble des expositions qui peuvent influencer la santé humaine.* » Dans le cadre des dispositions portant sur la protection et promotion de la santé maternelle et infantile, et plus spécifiquement sur l'organisation générale et les missions l'Article L 2111-1 mentionne que : « *L'Etat, les collectivités territoriales et les organismes de sécurité sociale participent, dans les conditions prévues par le présent livre, à la protection et à la promotion de la santé maternelle et infantile qui comprend notamment [...] 5° Des actions de prévention et d'information sur les risques pour la santé liés à des facteurs environnementaux, sur la base du concept d'exposome.* »

L'Anses assure des missions de veille, d'expertise, de recherche et de référence sur un large champ couvrant la santé humaine, la santé et le bien-être animal, ainsi que la santé végétale. Elle offre une lecture transversale des questions sanitaires en évaluant les risques et les bénéfices sanitaires, notamment via le prisme des sciences humaines et sociales. Ses missions de veille, de vigilance et de surveillance permettent de nourrir l'évaluation des risques. L'Agence évalue ainsi un large panel de risques (chimiques, biologiques, physiques...) auxquels un individu peut être exposé, volontairement ou non, à tous les âges et moments de sa vie, qu'il s'agisse d'expositions au travail, pendant ses transports, ses loisirs, ou *via* son alimentation¹. Ces risques sont le plus souvent évalués à partir d'une seule source (air, eau, alimentation, poussière, médicaments vétérinaires etc.) et d'une seule voie d'exposition (ingestion, inhalation, contact cutané) en formulant des hypothèses simplifiées d'exposition dans le temps (exposition constante, aiguë et ponctuelle, etc.).

Ainsi, l'exposome dont l'objectif est d'étudier le rôle de l'ensemble des facteurs environnementaux rencontrés au cours d'une vie dans le développement des pathologies, reste largement à être décliné par l'Anses tant sur le plan scientifique que méthodologique. Il importe donc pour l'Agence d'évaluer les conséquences concrètes qu'ouvre l'inscription du concept d'exposome au niveau législatif et de l'intégration de ce concept dans le déploiement de ses métiers. Il s'agit d'identifier tant les opportunités, pistes et moyens de sa mise en œuvre que les besoins d'évolution et de compétences nouvelles pour y faire face.

¹ <https://www.anses.fr/fr/content/lanses-en-quelques-mots>

Pour cela, un groupe de travail (GT « Exposome ») rattaché au Conseil Scientifique (CS) a été créé avec la mission de proposer des axes pour renforcer l'intégration de la prise en compte de l'exposome dans les activités de l'Agence, en particulier dans ses activités d'expertise. A cet égard, il s'est agi de faire des propositions concrètes *via* des cas d'étude sur l'intégration de l'exposome dans des travaux d'expertise conduits par l'Agence tout en analysant les conséquences qui en découlent.

La prise en compte de l'exposome dans l'évaluation des risques est encore assez peu structurée. L'exposome étant par nature systémique, il se constitue de différentes composantes pouvant être étudiées par des disciplines variées, faisant appel à des approches et techniques très diverses, dont certaines sont déjà employées dans l'évaluation des risques alors que d'autres ne le sont pas encore. L'objectif de ce rapport est, à partir des enjeux actuels de l'évaluation des risques, d'identifier les données, les méthodes, et les outils nécessaires pour aborder l'exposome et pouvant être mis en pratique. *In fine*, il s'agit de proposer une démarche d'évaluation des risques plus globale, qui prend en compte la réalité des expositions en termes de diversité des facteurs et sources d'expositions, dans un contexte social et environnemental particulier, et qui intègre les variabilités inter-individuelles et intra-individuelles au cours de la vie. Ce rapport s'intéresse à l'ensemble des déterminants de la santé, évalués par l'Anses : agents chimiques, biologiques, physiques, contexte psychosocial, socio-économique, contraintes organisationnelles, etc., avec la possibilité d'intégrer d'autres facteurs. A noter que les méthodes, données et exemples concernant les substances chimiques sont plus largement représentés du fait que l'approche de l'exposome ait été développée initialement dans ce domaine. Au-delà de l'expertise, les paradigmes de gestion des risques auront également vocation à être revisités pour intégrer l'exposome. Cette intégration peut d'ailleurs se répercuter sur l'ensemble des composantes (évaluation / surveillance / gestion) de la gouvernance des risques. Une des missions de l'Agence étant d'appuyer les acteurs de cette gouvernance par son expertise, les évolutions qui seront issues de la mise en œuvre des recommandations de ce GT pourront dès lors se traduire dans les politiques publiques, comme dans les pratiques des acteurs économiques et des populations. L'Agence souligne que l'étendue des questionnements que soulève l'exposome est d'une ampleur considérable et que ces derniers entrent dans des domaines (éthiques, scientifiques, juridiques, etc.) qui dépassent largement le champ de mission de l'Anses. Le travail engagé avec le conseil scientifique permet une première exploration, tout en restant attentif à ce qui relève de la compétence de l'Anses.

Après consultation des organismes, acteurs de la santé en Europe, il ressort que l'exposome est aujourd'hui plutôt traité au niveau recherche (chapitre 2.2) et reste encore peu intégré dans les évaluations des risques. Toutefois, des réflexions sont en cours. L'EFSA qui n'a pas formellement intégré l'exposome dans ses évaluations, mène actuellement une réflexion sur cette possibilité notamment par l'organisation récente d'un workshop sur ce sujet. Le Centre for Toxic Compounds in the Environment de la République Tchèque (RECETOX) investi sur la question de l'exposome, pousse à l'intégration de ces nouvelles approches et de leurs résultats dans les activités nationales (programmes de surveillance et de biosurveillance, projets d'application, études de cas, documents politiques, etc.) Également, l'autorité en charge de la sécurité alimentaire de Hongrie, the National Food Chain Safety Office, envisage de renforcer ses activités d'évaluation des risques et de développer ses capacités, afin de pouvoir utiliser le concept d'exposome. De manière générale, les organismes précisent que bien que conscients de l'importance de l'exposome, il ne leur a pas été possible jusqu'à présent de se consacrer davantage à ce sujet. Les principales difficultés mentionnées sont le manque de données et en particulier de données harmonisées, la complexité de la mise en

œuvre de cette approche et la difficulté à établir une coordination efficace entre les différents acteurs.

1.2 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation

Au premier semestre 2019, l'Anses a proposé à son Conseil Scientifique (CS) des termes de référence pour une autosaisine de l'Agence qui lui serait confiée (Annexe 1) sur la question de la prise en compte de l'exposome dans ses activités, notamment d'expertise. Les objectifs de cette saisine et ses modalités de traitement ont été discutés et un groupe de travail composé d'experts du CS (mandature 2016-2019) a été formé et réuni à cet effet pour partager un premier état des lieux. Pour des raisons internes à l'Agence, le groupe de travail (dont la composition initiale a évolué) a pu concrètement démarrer ses travaux début 2021. La démarche de travail proposée par le groupe a été présentée et discutée au CS en mars 2021.

En termes de champ « métiers », les travaux du GT portent sur les activités d'expertise en évaluation de risques et sur les activités de financement de la recherche. S'agissant de l'expertise, un parti pris original des travaux du GT consiste à appuyer ses travaux sur des saisines en cours au sein de l'Agence, pour réfléchir à une intégration possible de l'exposome dans ces cas concrets d'expertise. Ces saisines ont été proposées par l'Agence et sélectionnées par le groupe à l'issue d'une analyse du programme de travail de l'Anses (versions 2021 et 2022), à différents stades d'avancement, en privilégiant des travaux en démarrage.

À cette fin, a été mis en place au sein de la Direction de l'évaluation des risques (DER) un « groupe miroir » constitué par les coordinateurs des saisines ainsi sélectionnées. A chaque fois que cela était possible, les réflexions proposées par le GT ont été portées auprès du collectif (GT ou Comité d'experts spécialisé - CES) en charge de la saisine.

Le groupe de travail nommé GT exposome a donc été constitué de la plupart des experts du premier groupe et membres du nouveau CS (mandat 2020-2023), d'un expert aujourd'hui à la retraite et membre de l'ancien CS, et d'agents de l'Anses ayant une expertise dans le domaine de l'exposome ou coordonnant les travaux des saisines sélectionnées.

Les travaux du groupe de travail ont été soumis régulièrement au CS. Le projet de rapport a fait l'objet d'une consultation ciblée, tant interne qu'externe, en mai 2022. Le rapport produit par le groupe de travail tient donc compte des observations et éléments complémentaires transmis lors de cette consultation et par les membres du CS. Le rapport et ses recommandations ont fait l'objet d'une validation finale par celui-ci lors de sa séance du 20 septembre 2022.

Ces travaux sont ainsi issus d'un collectif d'experts et d'agents Anses aux compétences complémentaires. L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – prescriptions générales de compétence pour une expertise (mai 2003) ».

1.3 Prévention des risques de conflits d'intérêts

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet <https://dpi.sante.gouv.fr/>.

2. L'exposome

2.1 Définition

Le concept d'exposome a été proposé en 2005 par Christopher Wild (Wild 2005), épidémiologiste et directeur du centre international de recherche sur le cancer (CIRC), pour attirer l'attention sur le besoin critique d'une évaluation plus complète de l'exposition environnementale dans les études épidémiologiques, l'environnement étant défini dans le sens large de facteurs « non génétiques » pouvant être à l'origine des maladies (Wild 2009). En effet, il soulignait qu'à cette période, alors que des outils perfectionnés avaient été mis au point pour séquencer le génome humain et étudier la susceptibilité individuelle par le biais d'études d'association pangénomique (GWAS – Genome Wide Association Study) (Manolio 2010), il y avait une pénurie relative d'outils comparables, et d'investissements, concernant l'évaluation de l'exposition. Étant donné que le cancer et de nombreuses autres maladies chroniques se développent principalement à partir d'une combinaison d'expositions environnementales jouant sur un fond génétique particulier, l'incapacité de mesurer une partie de la combinaison gène/environnement avec une précision proche de l'autre constituait une limite pour l'épidémiologie, en particulier lorsque celle-ci vise à mettre en évidence des effets relativement modestes associés à des expositions environnementales spécifiques.

Ce concept visait donc à compléter l'effet du génome en fournissant une description complète de l'histoire de l'exposition tout au long de la vie. En 2012, Wild a précisé sa définition initiale de l'exposome (Wild 2012) pour y inclure explicitement trois domaines d'investigation à considérer : le milieu interne (par exemple, les facteurs endogènes tels que le métabolisme, la morphologie, etc.), externe spécifique (par exemple, les polluants environnementaux, les rayonnements, les microorganismes, les substances chimiques dans le cadre du travail) et externe général (par exemple, les facteurs sociaux, économiques et/ou psychologiques, l'environnement urbain/rural, le climat, etc.).

Des contributions supplémentaires et importantes ont suivi, développant des visions plus concrètes de l'exposome et reflétant différentes perspectives. L'épidémiologiste Buck Louis a souligné l'importance des facteurs liés aux communautés et au mode de vie (Buck Louis, Smarr, and Patel 2017), tandis que Rappaport et Smith se sont concentrés sur l'exposome chimique interne composé de xénobiotiques, de métabolites endogènes, de métabolites microbiens et de composés alimentaires (Rappaport and Smith 2010). Dans une perspective plus toxicologique, Miller et Jones ont défini l'exposome comme incluant toutes les influences environnementales ainsi que les réponses biologiques associées (G. W. Miller and Jones 2014). Une vision s'appuyant sur la modélisation informatique et mettant en évidence la connectivité des processus biologiques a aussi été proposée (D. A. Sarigiannis 2017). L'éco-exposome correspond aux influences réciproques entre l'écosystème et les expositions humaines (Escher et al. 2017), mais des définitions différentes ont également été proposées étendant le concept à l'exposition des espèces animales et végétales dans leurs écosystèmes (Scholz et al. 2022). Plus récemment, Vermeulen et al. ont préconisé la caractérisation de l'exposome à une échelle similaire à celle du génome, afin de relever les défis de santé auxquels sont confrontées la génération actuelle et les générations futures (Vermeulen et al. 2020). Une revue récente de la littérature a analysé les relations mutuellement bénéfiques entre l'exposome et la toxicologie (Barouki et al. 2021). Enfin, dans le but de mieux distinguer les expositions de leurs effets biologiques et sanitaires, Price et al. ont proposé d'utiliser le terme exposome pour décrire les expositions et de regrouper les impacts biologiques et

sanitaires sous le terme d'exposomique fonctionnelle, par analogie avec la génomique fonctionnelle (Price et al. 2022).

Depuis son apparition en 2005, le concept d'exposome a conduit chaque année à un nombre croissant de publications scientifiques (au total 184 résultats à partir de Web of Science Core Collection), mais qui reste malgré tout encore peu élevé (n=37 en 2021) (Figure 1).

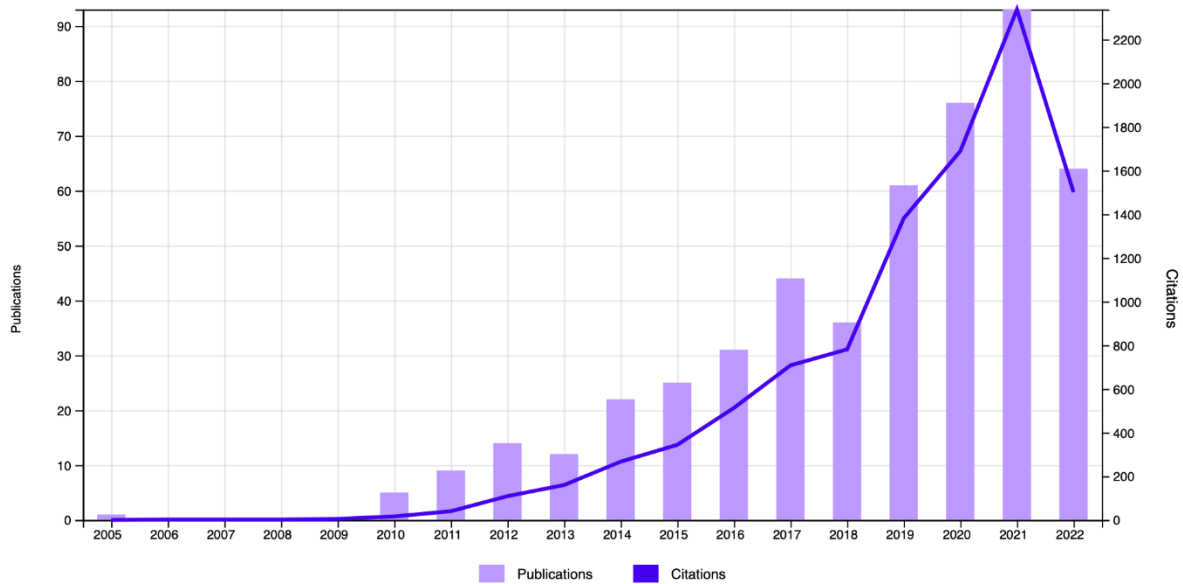


Figure 1 : Nombre de publications et de citations contenant le mot-clé « exposome » depuis son apparition en 2005.

Ces publications concernent principalement le domaine de la santé environnementale et au travail, des sciences de l'environnement et de la toxicologie (Figure 2).

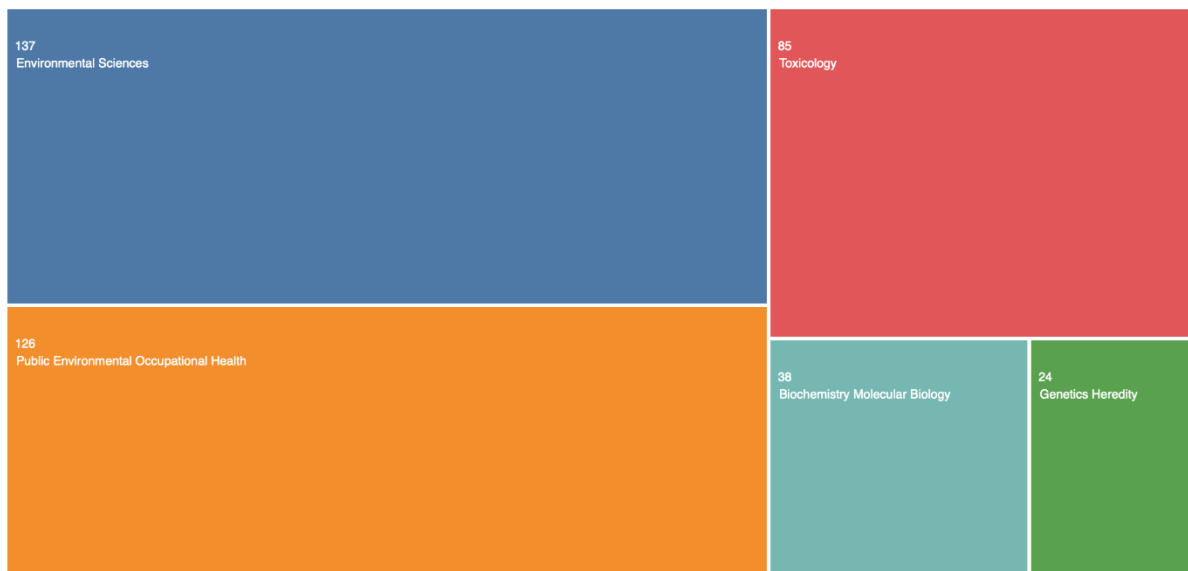


Figure 2 : Répartitions des publications contenant le mot-clé « exposome » en fonction du domaine.

La France apparaît en position de leader en termes de recherche dédiée à l'exposome en Europe et dans le monde, avec environ 20% des publications dans la période 2016-2020 (2^{ème} place derrière les États-Unis) (Figure 3).

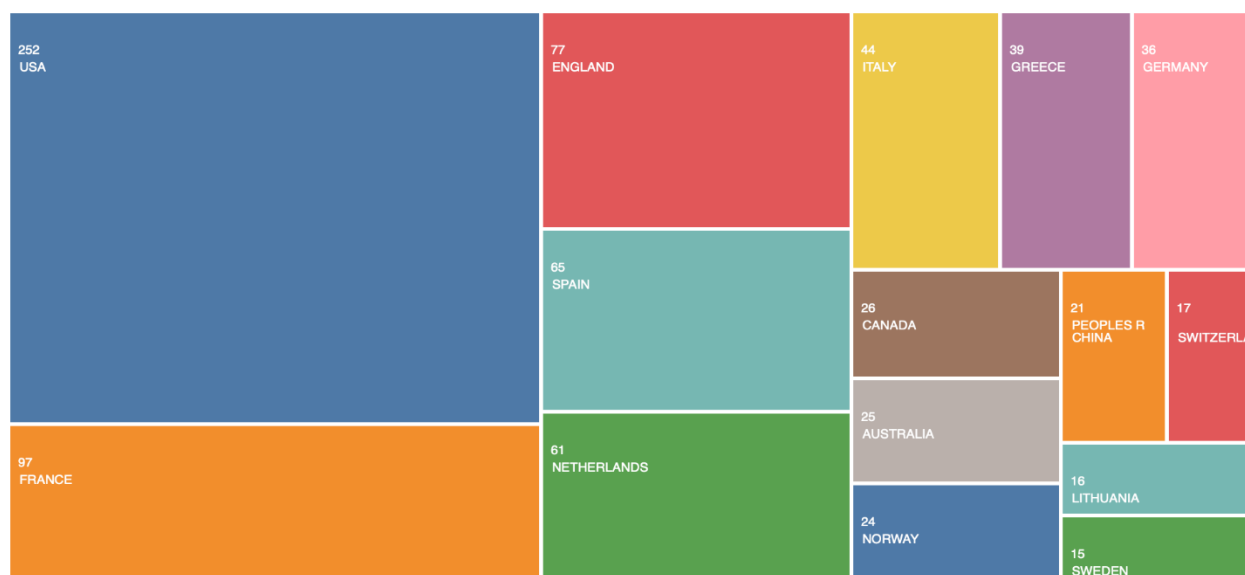


Figure 3 : Classement des pays dans le monde en termes de publications contenant le mot-clé « exposome », 2016 à 2020. La France est classée deuxième (Données R. Slama).

Actuellement, ces visions de l'exposome conduisent à des études dans lesquelles 1) les expositions sont caractérisées de manière plus approfondie, notamment par l'utilisation de nouveaux outils pour les surveiller ou les mesurer indirectement, comme l'application d'approches « omiques » à grande échelle, 2) différents types d'expositions sont combinés (chimiques, physiques, biologiques, sociales), 3) les liens entre les expositions et les effets sont mieux identifiés et plus systématiquement caractérisés, et 4) la séquence d'exposition et les étapes de développement au cours de la vie sont pris en considération. Bien que ces objectifs soient ambitieux et ne peuvent être à ce jour encore tous atteints dans une seule étude, ils ont néanmoins inspiré (et continueront d'inspirer) des études épidémiologiques et toxicologiques conduisant à une meilleure caractérisation de l'exposition et une meilleure estimation des associations avec les effets sur la santé (P. Vineis et al. 2017; Barouki et al. 2021). Néanmoins, certaines questions importantes restent insuffisamment couvertes, notamment une meilleure évaluation de la causalité et des mécanismes associant des expositions multiples et des effets sanitaires et environnementaux complexes.

Dans le but de faciliter l'appropriation et la déclinaison de l'exposome dans les travaux de l'ANSES, le GT propose **la définition de l'exposome** suivante : l'exposome correspond à la **totalité des expositions néfastes comme bénéfiques** à des **agents chimiques, biologiques, et physiques**, en interaction avec **le statut physiologique, le milieu de vie et le contexte psycho-social**, que connaît un organisme vivant de sa conception jusqu'à la fin de sa vie afin d'expliquer son état de santé.

Cette définition intègre les différentes composantes constituant l'exposome : la composante multi-dimensionnelle relative aux mélanges, aux sources et facteurs d'exposition multiples et qui est représentée par la « totalité des expositions » et la diversité des agents, la composante risques/bénéfiques pour la santé, la composante temporelle avec l'étude de l'exposome de la « conception [d'un être vivant à sa fin de vie] », les composantes sociales et environnementales représentées par les « interactions avec le milieu de vie et le contexte psycho-social ». Elle est applicable aux organismes humains comme non-humains (Scholz et

al. 2022). Pour ce qui concerne le règne animal et végétal, on considèrera non pas la notion de « contexte psycho-social » mais on prendra en compte les notions de bien-être animal et de comportement et de sensibilité spécifique à leur environnement. L'exposome, en complétant les connaissances liées au génome avec lequel il peut interagir, contribue ainsi à expliquer l'état de santé des populations (Barouki et al. 2018).

Le GT propose de représenter l'étude de l'exposome par la Figure 4 en quatre modules. Le premier module « écosystème » représente l'environnement dans lequel l'humain évolue en y intégrant la biodiversité. L'environnement d'un individu va définir une part importante de ses expositions. La surveillance des milieux et des organismes vivants qui composent son environnement va donc informer sur la nature et le niveau des expositions et plus largement sur l'état de santé des populations non humaines qui y vivent. Le deuxième module représente l'ensemble des expositions dites « externes », qui sont les différents agents auxquels les individus sont susceptibles d'être exposés et qui sont définis par la nature des agents et leurs sources, leur quantité, l'environnement social, organisationnel et physique, le mode de vie et les activités des individus. Les doses de ces agents peuvent être estimées en combinant les données sur leur quantité dans les différentes sources avec celles sur les habitudes de vie (consommation alimentaire, d'articles (jouets, habits, meubles), de produits d'entretiens, de pratique sportive, de consommation de tabac, d'alcool, etc.) modulées par son environnement physique, social, en y intégrant également l'exposition *via* le travail.

L'exposome externe va alors induire la nature et les niveaux de l'exposome interne (troisième module) mesurés par des biomarqueurs d'exposition et d'infection dans les matrices biologiques comme le sang, l'urine, les cheveux, etc. Le passage de l'exposition externe à interne est régulé par le processus infectieux pour les agents biologiques et par la toxicocinétique pour les agents chimiques et physiques. L'exposome externe puis l'exposome interne vont avoir des répercussions sur l'organisme humain en provoquant des réponses biologiques au niveau moléculaire, cellulaire, tissulaire, et des organes (quatrième module). Ces réponses peuvent être positives (réparations cellulaires, déclenchement du système immunitaire, etc.) et/ou négatives (stress oxydant, mort cellulaire, etc.). Le caractère positif ou négatif de ces réponses dépend de la durée de l'exposition et de la capacité d'adaptation de l'organisme. L'organisme va réagir différemment en fonction de sa sensibilité et de sa vulnérabilité (génétique, épigénétique, microbiote, stade de vie, etc.) et ces réponses vont dans certains cas se traduire par l'apparition de maladies (quatrième module). Les agents de même nature, par exemple un mélange de substances chimiques, ou de nature différente, par exemple un agent chimique et un agent biologique, peuvent combiner leurs effets ou à l'inverse se retrouver en compétition limitant ainsi leur impact global sur la santé. A noter que certains facteurs sont protecteurs pour la santé comme par exemple l'accès aux soins, l'activité physique, et les apports en nutriment respectant les doses recommandées. Les composantes décrites ci-avant sont toutes liées entre elles, illustrant la complexité de l'exposome.

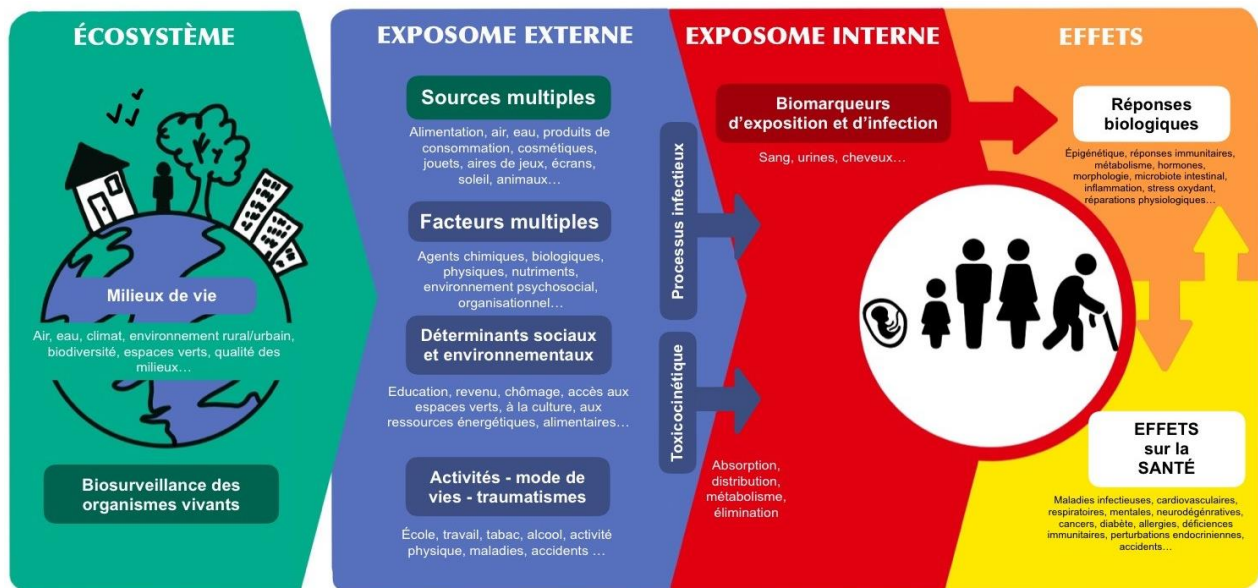


Figure 4 : Représentation en 4 modules de l'étude de l'exposome illustrés par quelques exemples : de l'écosystème, origines des expositions, aux réponses biologiques et effets sur la santé en passant par les niveaux d'expositions externes, internes. La bulle temporelle souligne que l'exposome étudie les expositions sur la vie entière. Les flèches indiquent les relations entre les différents modules.

Nous présentons ci-dessous un exemple pour illustrer les interactions entre les expositions décrites ci-dessus. Une population peut être exposée à une substance chimique présente dans trois sources différentes : l'alimentation, l'air et les médicaments vétérinaires pour animaux domestiques. Le niveau d'exposition externe à cette substance va dépendre de l'environnement de chaque individu (par ex urbain/rural) et de son comportement, ici alimentaire, et enfin de la possession ou non d'un animal de compagnie. La substance chimique peut pénétrer dans l'organisme par trois voies : orale, respiratoire et par contact cutané, et se distribuer dans les différents organes, se métaboliser et s'éliminer selon sa toxicocinétique. La présence de cette substance va déclencher une chaîne de réponses biologiques conduisant à l'apparition potentielle d'un effet sur la santé, par exemple une baisse de l'immunité. Si à la suite de cette exposition, un virus entre en contact avec l'hôte, les deux réponses vont se combiner pour provoquer une réponse plus importante que si l'exposition au virus n'avait pas été précédée de celle à la substance chimique. L'accès aux soins pour soigner la maladie associée dépendra du contexte social, économique et géographique de l'individu (niveau d'éducation, d'information, revenus, etc.).

La Figure 5 représente l'exposome sous forme de parcours individuel. Doté d'un patrimoine génétique et épigénétique propre, l'individu est soumis au cours de sa vie à plusieurs événements d'expositions chimiques, biologiques, physiques sur des périodes de temps plus ou moins longues, allant d'une exposition aiguë lors d'un repas par exemple à une exposition chronique sur plusieurs années. Ces événements d'expositions vont potentiellement entraîner des effets de santé qui vont se déclencher, soit juste après l'événement d'exposition comme les réactions allergiques, soit des mois ou des années après comme les cancers. Par exemple, il est observé depuis quelques années que les spécificités au niveau du polymorphisme génétique peuvent jouer un rôle important dans l'apparition des maladies neuro-dégénératives (Deloménie et al. 1998; Lee et al. 2018; Toselli et al. 2015).

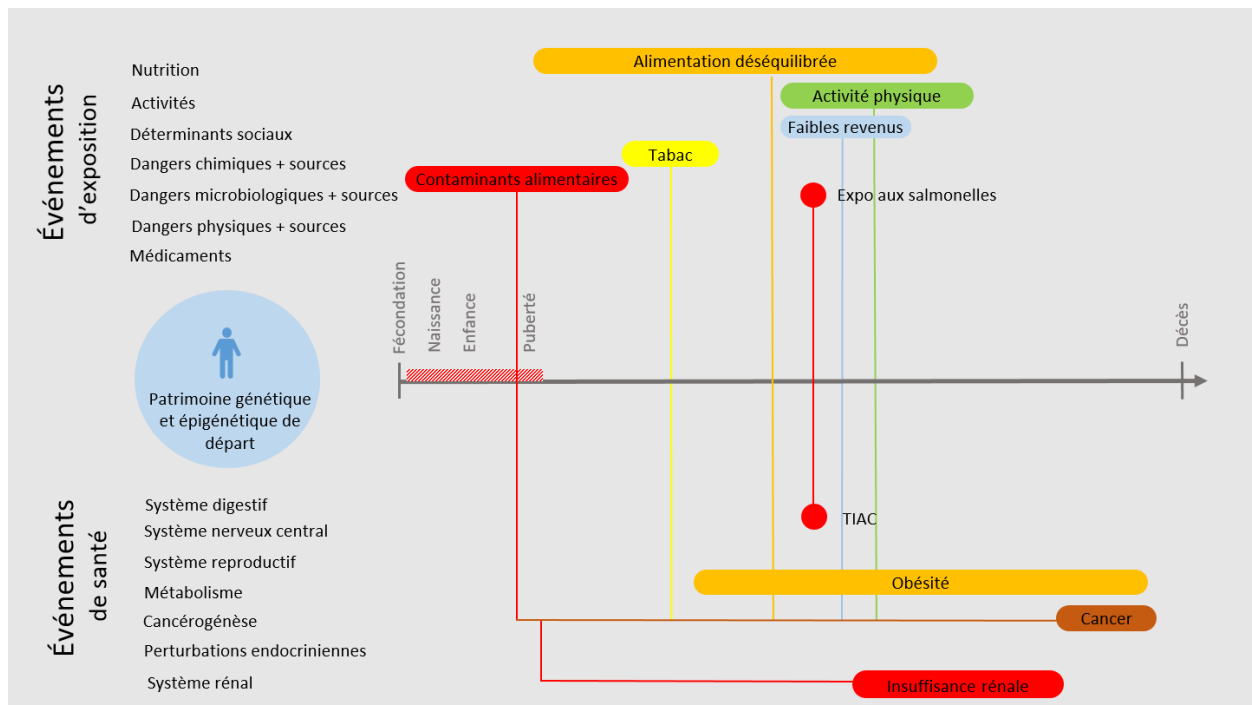


Figure 5: Représentation de l'exposome sous forme d'un exemple de parcours individuel avec des événements d'exposition chimiques, biologiques, physiques apparaissant au cours de la vie et entraînant potentiellement des événements de santé.

L'étude de l'exposome nécessite la collaboration interdisciplinaire de nombreux domaines scientifiques présentés sur la Figure 6. Des collaborations intenses entre l'épidémiologie et les autres disciplines concernées par la santé environnementale (médecine, expologie, toxicologie, microbiologie, technologies « omiques », mathématiques, sciences sociales, etc.) sont nécessaires pour questionner l'ensemble des déterminants socio-environnementaux des maladies chroniques d'origine non-génétique.

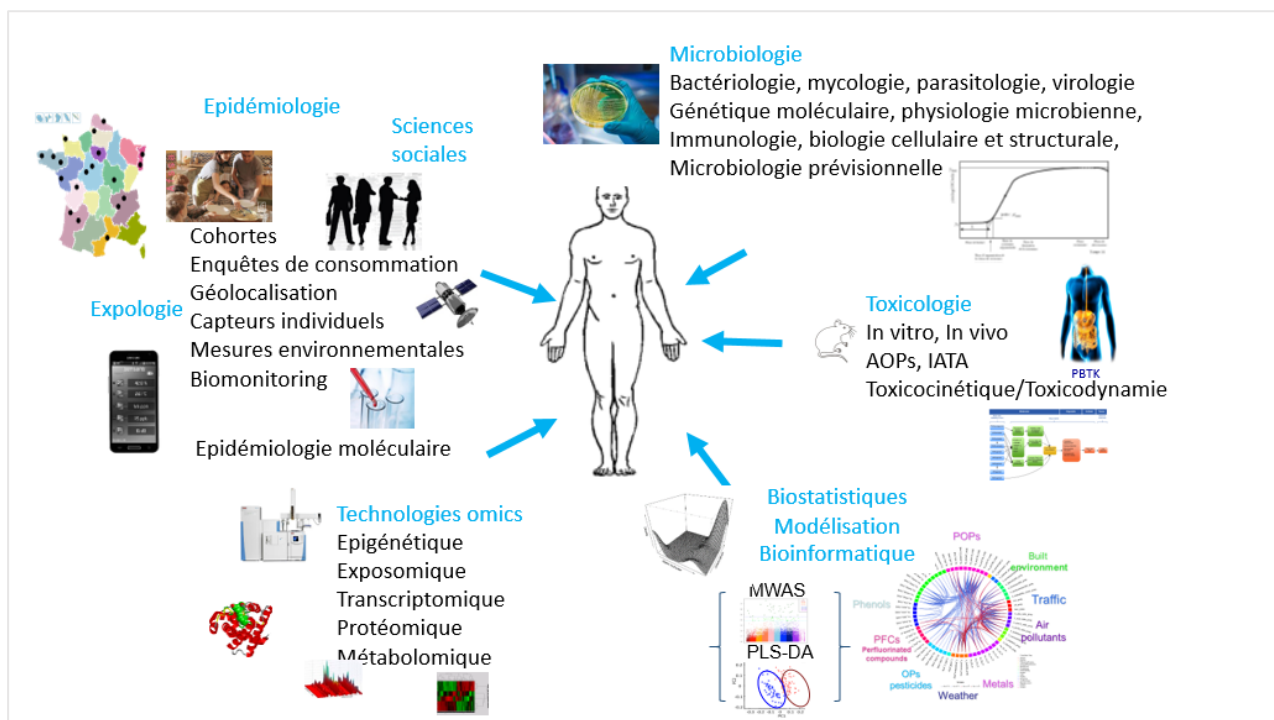


Figure 6 : Disciplines employées pour étudier l'exposome montrant la diversité des domaines scientifiques nécessaires (représentation non exhaustive).

2.2 Projets de recherche et infrastructures

Projets européens sur l'exposome

Depuis 2012, plusieurs projets européens portant sur l'exposome ont été financés par la commission européenne (CE), d'abord dans le contexte des programmes FP7² (2007-2013) et H2020³ (2014-2020). La stratégie européenne a consisté dans un premier temps à financer des projets de recherche multipartenaires, avec des objectifs précis, plutôt que des infrastructures mises à disposition des programmes épidémiologiques, cliniques ou toxicologiques comme cela est fait aux Etats-Unis depuis les années 2010, notamment avec les infrastructures : HERCULES⁴ sur le développement de méthodes et d'outils pour l'exposome, CHEAR⁵ visant à promouvoir l'incorporation de l'exposome dans les études de recherche sur la santé des enfants, ou encore LIFE⁶ se concentrant sur la période précédant la conception en caractérisant les expositions maternelles et paternelles afin d'évaluer leurs effets sur la fertilité et la naissance. En Europe, les trois premiers projets du programme FP7 étaient HELIX⁷ sur l'exposome mère-enfant (Vrijheid et al. 2014); Exposomics sur les effets de la pollution de l'air et de l'eau (P. Vineis et al. 2017), HEALS⁸ sur le développement de méthodes avec une forte composante de modélisation (D. A. Sarigiannis et al. 2020). A ces projets peuvent s'ajouter des projets comme le projet Lifepath qui introduit des notions d'exposome social tout au long de la vie (Paolo Vineis et al. 2020).

² 7th Framework Programme

³ Horizon 2020

⁴ Health and Exposome Research Center : Understanding Lifetime Exposures

⁵ Children's Health Exposure Analysis Resource

⁶ Longitudinal Investigation of Fertility and the Environment

⁷ Human Early-Life Exposome

⁸ Health and Environment-wide Associations based on Large population Surveys

Par la suite la CE a poursuivi ses efforts en finançant 9 projets sur l'exposome depuis 2020 dans le cadre du programme H2020, en les regroupant sous forme d'un cluster appelé EHEN (European Human Exposome Network). Ces projets ont des objectifs divers, certains se concentrant sur des maladies (pulmonaires, cardiovasculaires, immunitaires, développement neurocognitif de l'enfant), d'autres sur des contextes, comme le contexte urbain et celui du travail, et d'autres enfin sur l'incorporation des facteurs sociaux et sur des méthodologies. Ces projets sont résumés dans la Figure 7 ci-dessous

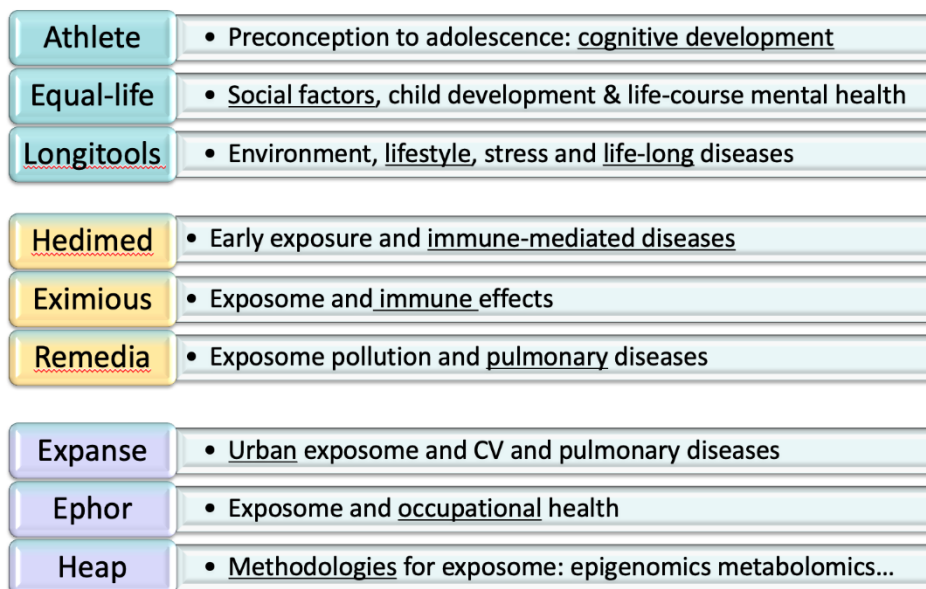


Figure 7 : Les différents projets européens H2020 du cluster EHEN.

Aux projets d'exposome proprement dits, il est possible d'ajouter des projets proches couvrant une partie de l'exposome. Le projet européen de biosurveillance HBM4EU⁹ (H2020, 2017-2022) a pour but d'organiser au niveau européen les études de biosurveillance de l'exposition aux substances chimiques. Au-delà de la surveillance, ce projet a aussi pour objectif de mieux caractériser les impacts des substances chimiques prioritaires sur la santé et de prédire les sources de contamination. En ce sens il représente un effort de caractérisation de l'exposome chimique. Le projet PARC¹⁰ qui a démarré en 2022 pour une durée de 7 ans est encore plus ambitieux puisqu'il poursuit les objectifs du projet HBM4EU en allant au-delà par l'inclusion d'un volet sur la toxicologie des substances chimiques, d'un volet sur les approches intégrées en évaluation des risques et d'un autre sur les effets sur l'environnement. Il constituera le projet phare du lien entre exposome chimique, évaluations des risques et décisions publiques. La France participe activement aux programmes européens sur l'exposome en y occupant souvent un rôle de premier plan, comme dans les projets REMEDIA, HELIX, ATHLETE, HBM4EU et PARC.

Infrastructures européennes

En 2021, le projet d'infrastructure EIRENE¹¹ a été inscrit sur la feuille de route européenne du forum ESFRI¹² reflétant ainsi une réorientation de la stratégie européenne en faveur de

⁹ European Human Biomonitoring for Europe

¹⁰ Partnership for the Assessment of Risks from Chemicals

¹¹ Environmental Exposure Assessment Research Infrastructure

¹² European Strategy Forum on Research Infrastructures

l'établissement d'infrastructures. EIRENE se veut la future structure de référence pan-européenne pour l'évaluation de l'exposition humaine aux facteurs de risques environnementaux. EIRENE propose des approches complètes concernant l'exposome chimique au niveau humain et environnemental et des approches « omiques » et computationnelles pour soutenir les projets de recherche dans le domaine. La France participe à cette infrastructure au travers le consortium qui constitue l'infrastructure française France-Exposome (voir ci-dessous). D'autres infrastructures européennes peuvent aussi contribuer aux travaux sur l'exposome, notamment l'infrastructure des biobanques BBMRI-ERIC¹³ et l'infrastructure ELIXIR¹⁴ sur le stockage des données et outils relatifs aux sciences du vivant.

Infrastructure nationale : France-Exposome

La plateforme analytique de biomonitoring du LABERCA (UMR 1329 Oniris-INRAe, Nantes) a joint ses forces à celle du LERES (IRSET - UMR 1085 Inserm, Rennes) pour constituer un projet d'infrastructure de recherche nationale dénommé France Exposome. Les activités analytiques de France exposome sont complétées par des approches de toxicocinétique et de toxicologie systémique. France Exposome, déposé au ministère de l'enseignement supérieur, de la recherche et de l'innovation (MESRI) début 2021, a été inscrit sur la feuille de route nationale des infrastructures. Oniris, l'EHESP et l'Inserm en sont les tutelles fondatrices, et INRAe, l'université Paris Cité et l'INERIS, les tutelles associées. France exposome constitue la branche française de l'infrastructure européenne EIRENE.

Projets nationaux

Plusieurs projets nationaux contribuent à la recherche sur l'exposome. Ils sont financés par exemple par le PNR EST (Programme National de Recherche Environnement-Santé-Travail) et l'ANR (Agence National de la Recherche). Les projets PNR EST ont été présentés au cours de la journée sur l'exposome¹⁵ organisée par l'Anses et l'Inserm le 30 Novembre 2022. Les projets ANR en cours portant sur l'exposome sont par exemple le projet GePhEx¹⁶ qui porte sur l'apprentissage des effets causaux entre phénomène et exposome à partir de grandes quantités de données hétérogènes pour les maladies complexes chez l'humain, le projet SoEcoHealth développant une approche pour l'évaluation de l'usage des fongicides SDHI (Succinate dehydrogenase Inhibitors) : exposome et dangers pour la biodiversité et la santé humaine, ou encore le projet PolluHealth sur l'impacts de l'exposome précoce sur la susceptibilité à développer des pathologies respiratoires à l'âge adulte.

Le Programme d'investissements d'avenir (PIA), mis en place par l'Etat, offre des possibilités de plans de plus grande ampleur. En effet, un projet de programmes et équipements prioritaires de recherche exploratoires (PEPR) axé sur l'exposome (Expo-Dis) vient d'être soumis et un projet ExposUM de l'université de Montpellier vient d'être lauréat d'un programme Excellence sous toutes ses formes.

Lien avec le PNSE4 et le Green Data for Health

Le Plan National Santé-Environnement 4 (PNSE4) promeut le financement d'un PEPR sur l'exposome, et c'est dans ce cadre qu'Expo-Dis a été soumis par l'Inserm. Par ailleurs, le

¹³ Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure

¹⁴ European Life-Science Infrastructure

¹⁵ <https://www.anses.fr/fr/content/rencontre-scientifique-exposome>

¹⁶ Génome, Phénomène et Exposome

PNSE4 soutient le programme Green Data for Health dont la pertinence pour l'exposome est claire. En effet, les travaux sur l'exposome génèrent de grands jeux de données et le stockage et l'exploitation de ces données sont au cœur de Green Data for Health. Si ces deux objectifs du PNSE4 sont réalisés rapidement, et si les agences de financement accordent une priorité aux questions d'environnement et de santé, une véritable stratégie nationale sur l'exposome aura été enclenchée, ce qui favorisera l'implication forte des équipes françaises au niveau européen.

3.L'exposome dans la mission de financement de la recherche de l'Anses

L'Anses pilote et met en œuvre le Programme National de Recherche Environnement-Santé-Travail (PNR EST). Ce programme vise à promouvoir durablement la recherche sur les risques pour la santé humaine qui sont liés à notre environnement, y compris professionnel, et sur les risques pour les écosystèmes.

Il se traduit par des appels à projets de recherche lancés chaque année. Le PNR EST a pour objectif de :

- Faire le lien entre recherche et expertise : les actions menées dans le cadre de ce programme se situent à la fois en amont et en aval du processus d'expertise. En amont, il mobilise la communauté de recherche dans ces domaines, permettant d'alimenter le processus d'expertise en données nouvelles et en experts ; en aval, il intègre dans les appels à projets des besoins de recherche identifiés dans le cadre de l'expertise.
- Soutenir la production de connaissances directement utilisables pour l'élaboration des politiques publiques de prévention et de précaution, et pour leur évaluation. Il contribue à leur diffusion auprès des parties prenantes.
- Jouer *de facto* un rôle d'animation de la communauté scientifique concernée, qui facilite notamment la mobilisation des chercheurs par l'Anses pour ses besoins d'expertise collective en évaluation des risques sanitaires.

Ces appels à projets généralistes ou spécifiques¹⁷ visent à financer des recherches sur les questions prioritaires, en lien avec les changements de société, soulevées par les politiques publiques (plans Santé Environnement, Santé au Travail, Cancer et Ecophyto¹⁸). Le PNR EST est financé actuellement par l'Anses sur des budgets délégués par les ministères chargés de l'environnement, du travail et de l'agriculture, et par plusieurs co-financeurs : l'ADEME, l'ITMO Cancer de l'alliance AVIESAN.

Parmi les sujets d'intérêt de ces appels à projets, peuvent être cités les risques liés aux agents chimiques tels que les perturbateurs endocriniens, aux nanomatériaux, aux agents biologiques, à la pollution lumineuse, au bruit ou encore aux radiofréquences. D'autres enjeux comme l'impact du changement climatique, les facteurs favorisant les cancers, la lutte anti-vectorielle y sont présents. Pour répondre à ces questions, les appels à projets encouragent les propositions qui visent à mettre en place des approches pluridisciplinaires intégrant notamment des approches en sciences humaines et sociales.

¹⁷ Un appel à projets sur la thématique « Radiofréquences et santé » est lancé chaque année depuis 2013 ; la question « antibiorésistance et environnement » a fait l'objet d'un appel spécifique en 2017.

¹⁸ Le plan Écophyto II+ accompagne la réduction des usages de produits phytopharmaceutiques.

3.1 Bilan des projets en lien avec l'exposome sur les 10 dernières années

En moyenne, environ 35 projets sont financés chaque année par le PNR EST depuis sa création en 2006. Pour ce bilan, nous avons analysé les thématiques des projets financés depuis 2011, année à partir de laquelle la structuration des sujets proposés aux chercheurs par question de recherche a été mise en place, ainsi que le processus de sélection actuel. Depuis 2011, la liste des financeurs et donc le périmètre de ces appels se sont également stabilisés à quelques modulations près. Au total, entre 2011 et 2020, 357 projets ont été financés, finalisés ou sont encore en cours de réalisation. Les projets ont en général un budget alloué de l'ordre de 200 k€ pour les projets complets et 50 k€ pour les études de faisabilité. Ainsi, l'étude de l'exposome ne peut être le sujet d'un seul projet, ceci dépasserait largement les limites de subventions allouées. Néanmoins, nombre de ces projets peuvent porter sur une ou plusieurs composantes de l'exposome.

Les projets ayant une des caractéristiques suivantes ont été considérés en lien avec l'exposome et donc retenus pour l'analyse :

- Les études épidémiologiques permettant d'avoir notamment une approche « vie entière » ou « carrière entière ».
- Les projets avec des approches expérimentales *in vitro* ou *in vivo*, intégrant soit des aspects multi-expositions, des mélanges, des recherches de marqueurs d'expositions (notamment à travers des études « omiques » ou épigénétiques).
- Ceux traitant plus spécifiquement des populations vulnérables.
- Les projets prenant en compte différentes voies d'exposition pour un même agent.
- Les études incluant l'exposition des écosystèmes pour une approche globale prenant en compte la santé de l'ensemble des organismes et le milieu de vie de l'humain : contamination des écosystèmes aquatiques, sols contaminés ou santé des abeilles.
- Enfin les projets englobant les notions de fardeau de la maladie ainsi que les composantes socio-économiques.

Selon ces critères, 210 projets, soit 59% des projets financés par le PNR EST peuvent être retenus, dont 40% basés sur des études épidémiologiques et 60% sur des approches expérimentales. En Annexe 2, sont présentés les 30 projets abordant les co-expositions.

Les populations ciblées

Parmi ces projets financés, les populations sensibles, plus particulièrement les enfants et les femmes enceintes, sont prises en compte dans 30% des projets. D'autres catégories de personnes sensibles font également l'objet d'études spécifiques (5%) : patients des hôpitaux, les personnes asthmatiques, allergiques, en surpoids, souffrant de maladies chroniques, de diabète, de DMLA (dégénérescence maculaire liée à l'âge) ou les personnes âgées. Une partie importante des études (23%) concerne uniquement les travailleurs, et 9% des projets s'intéressent plus particulièrement aux écosystèmes.

Les modèles épidémiologiques et toxicologiques utilisés

La répartition des différents modèles épidémiologiques et toxicologiques utilisés dans les projets financés est présentée Figure 8. Plus de 40% des projets porte sur des études épidémiologiques humaines. Dans une grande proportion, dans plus de 20% des cas, les modèles cellulaires ou les tissus tridimensionnels (organoïdes) sont utilisés. Ensuite, viennent

les modèles animaux classiques : rats et souris. Les poissons, mollusques et crustacés sont également bien représentés, notamment pour étudier les expositions liées aux écosystèmes aquatiques.

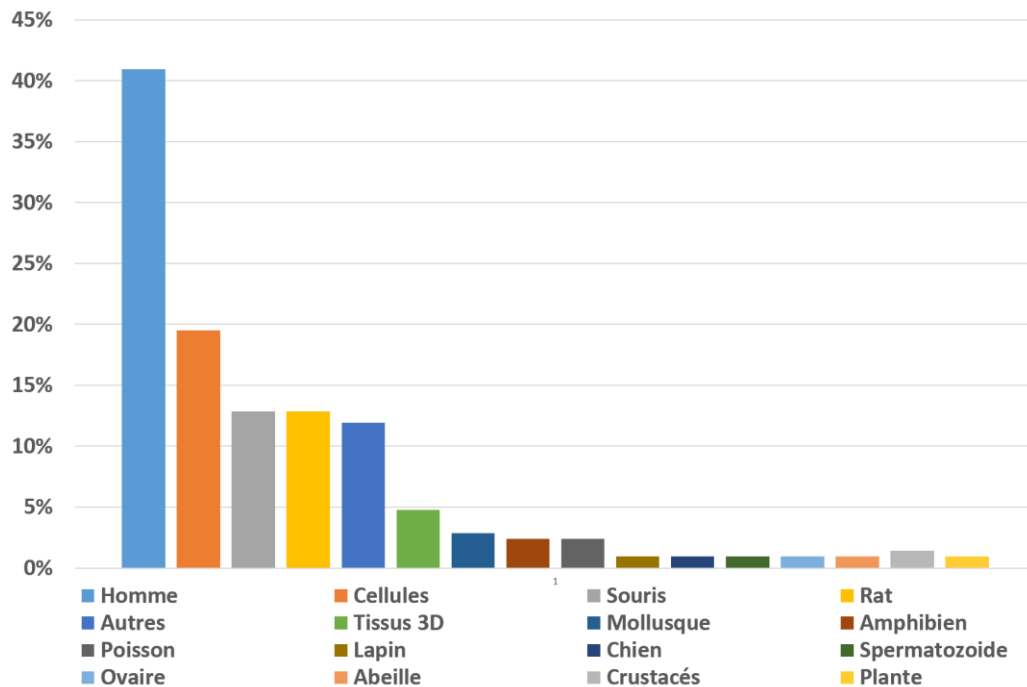


Figure 8 : Répartition des différents modèles épidémiologiques et toxicologiques utilisés dans les projets financés par le PNR EST depuis 10 ans. Un projet peut étudier plusieurs modèles.

Les types de danger étudiés

Plus de la moitié des projets portent sur des agents chimiques : pesticides, phtalates, phénols, perturbateurs endocriniens, etc. Les autres s'intéressent aux agents physiques (radiofréquences, LED, champs électromagnétiques...), aux polluants de l'air, aux nanoparticules ou aux fibres, aux agents biologiques (bactériens, moisissures, acariens ...), aux environnements de travail (comme le travail de nuit) et pouvant prendre en compte les déterminants sociaux (statut socio-économique). Figure 9La Figure 9 résume les différents types de facteurs considérés et leurs proportions. Les polluants de l'air faisant l'objet de questions à la recherche spécifiques sont considérés séparément des autres types de facteurs.

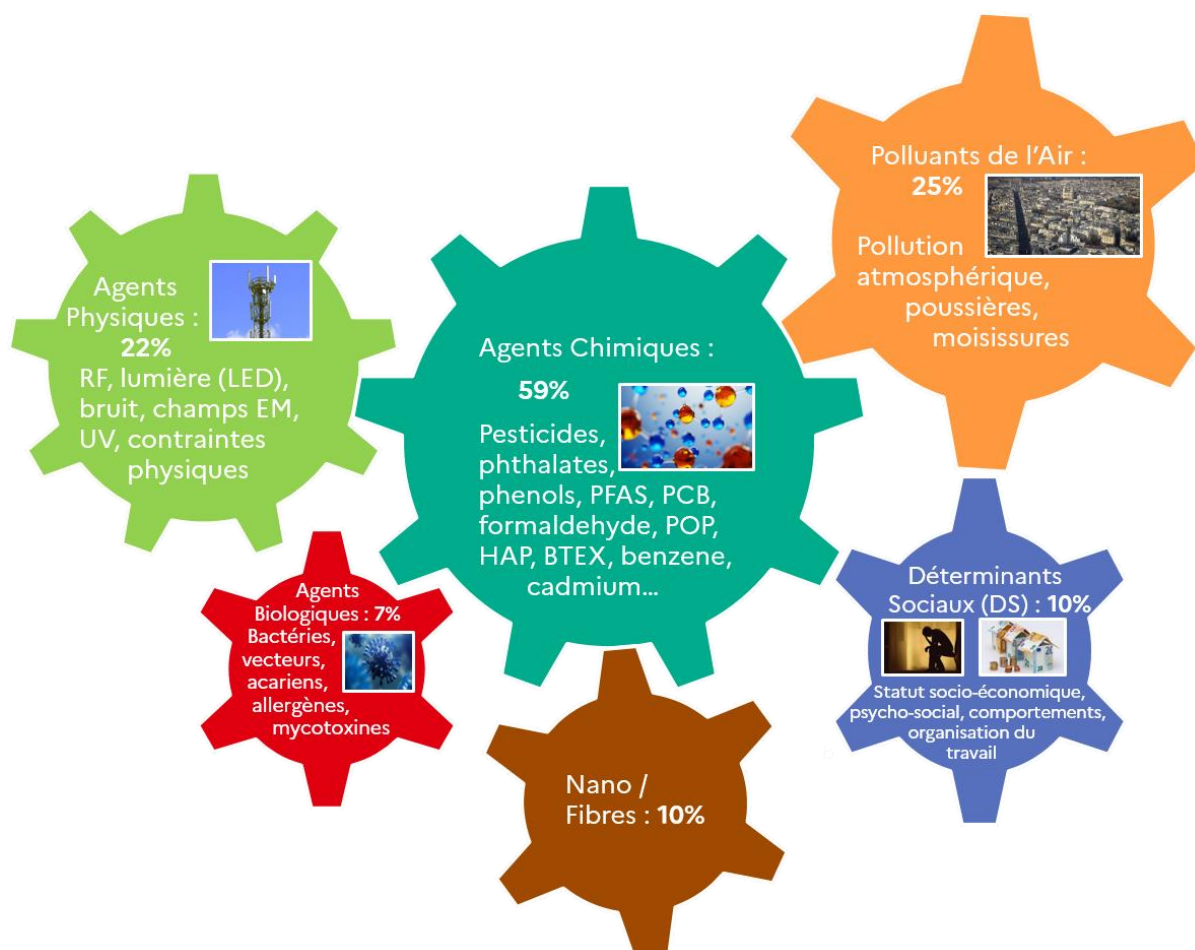


Figure 9 : Les différents types de dangers considérés et leur proportion dans les projets en lien avec l'exposome.

Ces dangers peuvent être étudiés seuls ou en mélanges. L'étude des mélanges correspond à plus de la moitié des projets dans le cas des agents chimiques. Des études portent aussi sur des co-expositions entre différents types de danger. Nous nous sommes plus particulièrement intéressés à ces projets. Il s'agit en général d'études épidémiologiques ou d'expologie.

Parmi les projets étudiant l'exposition à des substances chimiques dont les pesticides, celles-ci sont étudiées en co-exposition avec :

- A la fois la pollution de l'air, des agents physiques (radioactivité naturelle, lignes à haute tension) et des aspects socio-économiques (Annexe 2 [1, 2]).
- Des agents biologiques (virus Zika) (Annexe 2 [3]).
- D'autres aspects physiques comme des contraintes mécaniques et le bruit (Annexe 2 [4,5]).
- Des facteurs socio-économiques ou organisationnels comme le travail de nuit (Annexe 2 [6-11]).

Parmi les projets traitant des expositions à des agents physiques, celles-ci peuvent être associées :

- Au bruit (183Annexe 2 [12]), aux UV (Annexe 2 [13]) ou aux radiofréquences et la pollution lumineuse (Annexe 2 [14]) à la pollution atmosphérique.
- Aux champs électromagnétiques, aux fibres d'amiante et au tabac (Annexe 2 [15]).
- A des contraintes biomécaniques et des aspects psychosociaux et organisationnels (Annexe 2 [16,17]).
- Aux radiofréquences et aux déterminants sociologiques (Annexe 2 [18]).

Concernant les projets répondant à des questions liées aux polluants de l'air, ils peuvent être étudiés en lien avec les agents biologiques (bactéries, virus) ou avec les brumes de sable (Annexe 2 [19]) ou encore avec les déterminants socio-économiques (Annexe 2 [20-21]).

Dans une moindre mesure (10% des projets), les co-expositions font l'objet d'études expérimentales *in vivo* ou/et *in vitro*. Ces projets associent notamment l'étude d'expositions aux produits chimiques et agents physiques (radiofréquences, nanoparticules ou LED, Annexe 2 [22-26]).

Dans les projets liés à l'écotoxicologie, les expositions des écosystèmes et la mise en évidence de biomarqueurs d'exposition sont notamment étudiées à travers des études métabolomiques (Annexe 2 [27]) et transcriptomiques (Annexe 2 [28-31]). Les aspects épigénétiques et transgénérationnels des expositions sont également explorés dans des écosystèmes aquatiques (Annexe 2 [32]).

Globalement, les études « omiques » ou étudiant les aspects épigénétiques représentent plus de 30% des projets (près de 50% des études expérimentales).

Les effets sur la santé humaine et les écosystèmes

Les effets sur la santé humaine concernent plus particulièrement le cancer pour plus d'un quart d'entre eux, les aspects neurologiques et respiratoires, le métabolisme, la reproduction, les issues de grossesse, les aspects cardio-vasculaires ou les allergies complètent le panel des effets étudiés. Les effets sur des espèces représentatives des écosystèmes, en particulier les abeilles, vers de terre, et organismes aquatiques, etc. sont également étudiés. Les différents effets abordés sont présentés dans la Figure 10.

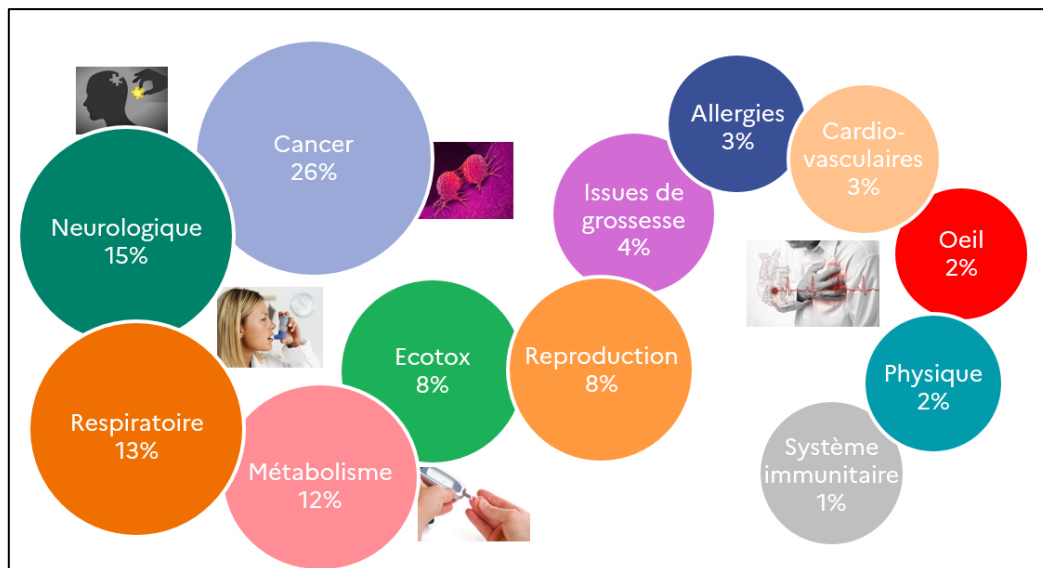


Figure 10 : Effets abordés dans les projets financés par le PNR EST en lien avec l'exposome.

3.2 Compléments aux questions à la recherche du PNR EST 2022

Un nouvel appel à projets généraliste a été lancé en novembre 2021 dans le cadre du PNR EST.

Cet appel à projets porte sur les questions jugées prioritaires en santé-environnement et santé-travail. Les projets attendus devront traiter des risques environnementaux pour la santé humaine, en population générale ou en milieu professionnel, ainsi que des risques pour les écosystèmes et la qualité des milieux. Les questions de recherche proposées à la communauté scientifique tiennent compte des enjeux et priorités des politiques publiques comme les expositions aux agents chimiques et leurs effets ; les risques liés aux nanomatériaux, aux microplastiques ou encore au bruit et à la pollution lumineuse ; le lien entre exposition environnementale et le cancer ; le lien entre baisse de la biodiversité, dégradation des écosystèmes et maladies infectieuses ; l'exposition des travailleurs ou encore les inégalités face aux expositions environnementales, etc.

Les questions à la recherche auxquelles peuvent répondre les chercheurs sont regroupées en plusieurs thématiques : les agents physiques, les fibres et nanomatériaux, les cancers, les agents chimiques, les perturbateurs endocriniens, les agents biologiques, les approches sciences humaines et sociales sur les risques sanitaires et environnementaux, les milieux et contaminations, les vecteurs, le changement climatique et les mesures de gestion associées.

Dans la définition de l'orientation du programme de recherche, la caractérisation de l'exposome et de ses effets sur la santé est définie comme critique et d'importance. La notion d'exposome apparaît plus spécifiquement dans les questions à la recherche liés aux expositions à des mélanges d'agents chimiques ou en combinaison avec des agents physiques. La notion d'exposome n'était jusqu'à présent pas explicitement exprimée dans les questions à la recherche, bien que beaucoup d'entre elles contribuait et continue à contribuer à cette notion.

Le GT a souhaité proposer des compléments aux questions à la recherche de l'appel 2021 afin de renforcer la recherche et la production de données de certaines composantes de l'exposome. Ainsi, en complément du point 2 de la question à la recherche « Agents chimiques », il est proposé d'ajouter la question spécifique suivante :

Caractérisation des expositions et étude, par voie expérimentale et épidémiologique, des impacts sur la santé de populations sensibles peu étudiées (asthmatiques, immunodéprimés, insuffisants respiratoires chroniques, personnes en surpoids ou obésité, souffrant de troubles psychiques, en situation de vulnérabilité sociale, etc.).

En complément du point 4 de la question à la recherche « Agents chimiques » et en point 4 de la question à la recherche « Agents biologiques », il est proposé d'ajouter la question des :

Impacts des co-expositions à des agents microbiologiques et chimiques sur la santé humaine et les éco-systèmes.

Suites à ces propositions et aux discussions qui ont eu lieu lors du comité d'orientation, il a été décidé que l'exposome figurerait explicitement dans ce nouvel appel au niveau des thématiques agents chimiques et biologiques.

4.L'exposome dans la mission d'expertise collective de l'Anses : état des lieux et recommandations

Le GT propose d'articuler ses recommandations autour de huit thématiques en lien avec l'exposome et l'évaluation des risques (Figure 11). Pour chacune des thématiques, une synthèse du contexte et des enjeux principaux relatifs à l'évaluation des risques est proposée. Des exemples sur ce que fait déjà l'Anses par rapport aux enjeux identifiés sont présentés. Ensuite, des recommandations sont proposées au regard des enjeux cités, avec une échelle de temps à court (2023-2025), moyen (2026-2029) et long termes (2030 et plus). Les dates sont données à titre indicatif et ne constituent pas une échéance en tant que telle.

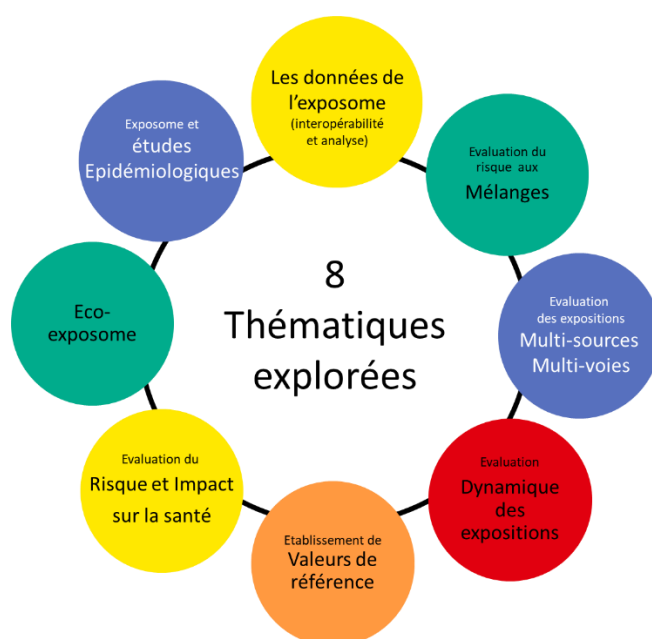


Figure 11 : Les huit thématiques autour desquelles s'organisent les recommandations du GT en matière de prise en compte de l'exposome en évaluation des risques.

4.1 Exposome et études épidémiologiques

4.1.1 Contexte et identification des enjeux

Depuis l'apparition du concept d'exposome en 2005, de nombreux chercheurs dans des domaines allant de l'épidémiologie périnatale aux maladies chroniques ou à la psychiatrie, et plus récemment aux maladies infectieuses comme la Covid-19, ont publié des commentaires et des revues mettant en avant les avantages potentiels de la caractérisation de l'exposome et de son intégration dans les études épidémiologiques (Rappaport 2011; Lioy and Rappaport 2011; Buck Louis et al. 2013; G. W. Miller and Jones 2014; Vrijheid 2014; Robinson and Vrijheid 2015; Paolo Vineis 2015; Andra, Austin, and Arora 2016; DeBord et al. 2016; Guloksuz, van Os, and Rutten 2018; Rappaport 2020)

En effet, l'exposome se distingue du paradigme de la mesure de l'exposition mis en œuvre dans les études épidémiologiques « traditionnelles » par trois caractéristiques : 1) une évaluation plus large et dynamique de l'exposition (tout au long de la vie) prenant en compte de multiples voies d'exposition ; 2) une intégration de données relatives à la mesure de l'exposition ainsi que de la réponse, à travers de multiples échelles, notamment spatio-temporelles ; 3) une exploitation des informations multidimensionnelles produites sur les multiples relations exposition-réponse *via* une démarche « data driven ». L'exposome constitue une approche complémentaire, et non une alternative ou une substitution à la recherche fondée sur des hypothèses qui, jusqu'à ce jour, a largement fait progresser le domaine de la santé environnementale (Stingone et al. 2017).

Parmi les publications relatives à l'exposome parues depuis 2005, une grande partie consiste en des considérations ou des commentaires sur le concept, ses promesses, les défis à relever, sa faisabilité, les différentes approches méthodologiques, ou les méthodes mise en œuvre, etc. Cependant, la deuxième vague des projets européens du réseau EHEN (cf. chapitre 2.2) commence à produire des résultats concrets intégrant les composantes de l'exposome. Par exemple, dans le cadre du projet ATHLETE portant sur la compréhension et la prévention des effets sur la santé de diverses expositions dès les premiers stades de la vie, Prado-Bert et al. ont étudié l'association entre plus de 100 expositions et l'accélération épigénétique de l'âge (de Prado-Bert et al. 2021), tandis que Guillien et al. ont étudié le rôle de multiples déterminants de l'environnement et du mode de vie sur l'asthme (Guillien et al. 2021). Le projet HEDIMED visant à identifier les mécanismes pathologiques et les facteurs environnementaux en lien avec les maladies à médiation immunitaire, a permis d'étudier le lien entre exposome et diabète (Nurminen et al. 2021).

Les principaux challenges et difficultés auxquels font face les chercheurs pour intégrer l'exposome, sont en partie liés à des défis théoriques et pratiques, notamment : 1) le manque d'infrastructures pour soutenir les activités d'évaluation exhaustive de l'exposition, essentielles à la recherche sur l'exposome 2) la difficulté à différencier les variations physiologiques normales des changements induits par l'environnement dans les mesures de la réponse biologique 3) le manque de méthodes analytiques, bio-informatiques et statistiques pour traiter, intégrer et analyser les données multi-dimensionnelles et, 4) le manque de formations adaptées à ces nouvelles approches et de chercheurs ayant une formation polyvalente pouvant développer et mettre en œuvre ces approches.

En 2017, Stingone et al. ont émis des recommandations à partir d'un état des lieux réalisé sur les études menées à l'échelle internationale et proposant des avancées en matière d'exposome (Stingone et al. 2017). A partir des défis relevés par Stingone et al., les enjeux suivants ont été identifiés :

- **Cataloguer les outils et méthodologies existants** afin de faciliter la recherche sur l'exposome et son utilisation dans les études épidémiologiques. Par exemple, les épidémiologistes ont besoin d'outils et d'approches accessibles, pouvant être utilisés pour caractériser les facteurs exogènes et endogènes de l'exposition, y compris les expositions pour lesquelles aujourd'hui il n'existe pas de biomarqueurs correspondants.
- **Développer de nouveaux outils et méthodes pour tenir compte des aspects spécifiques de l'exposome**, comme la variation des expositions avec le temps, en particulier pendant les périodes critiques et sensibles de la reproduction et du développement humain. Pour cela, il est nécessaire de créer des designs d'études qui facilitent les comparaisons de l'exposome au cours du temps. Cela peut être fait par exemple *via* un échantillonnage *ad hoc* prenant en compte la demi-vie des substances chimiques, et/ou *via* des études de cohortes prospectives transgénérationnelles avec un

suivi clinique répété et comprenant plusieurs périodes d'échantillonnage biologique et/ou de dosimétrie, ou *via* des études de cohortes conduites à des échelles territoriales/populationnelles (agriculteurs, viticulteurs, pompiers, etc.) dans un cadre multicentrique national ou européen.

- **Prendre en compte dans les designs d'études épidémiologiques et les plans d'analyse** de données, les expositions multiples, en termes d'agents, sources et voies, ainsi que les différentes incertitudes associées.
- **Promouvoir le partage des données et la collaboration interdisciplinaire**, afin notamment de veiller à ce que le développement de méthodes d'évaluation de l'exposome soient compatibles avec les principes épidémiologiques fondamentaux de conception et d'analyse des études.
- **Considérer l'inférence causale dans le contexte de l'exposome.** L'épidémiologie causale, *via* par exemple les analyses de médiation qui peuvent améliorer la compréhension du chemin mécanistique entre l'exposition et la maladie, sera grandement facilitée si l'on dispose de données complètes sur les expositions et les réponses biologiques associées. La plausibilité et la cohérence de la relation pourront également être documentées en complétant les études épidémiologiques avec des approches toxicologiques comme l'analyse des voies de réponse adverse (AOP, Adverse Outcome Pathway) fondée sur les preuves scientifiques obtenues par l'expérimentation (Stingone et al. 2017; Bornehag et al. 2019). Pour les agents biologiques, l'étude de la plausibilité biologique et des liens de causalité entre une exposition et un impact sanitaire peut aussi se faire en recourant à des études expérimentales, comme par exemple l'utilisation de nouveaux modèles pour étudier le microbiote. Ces études expérimentales couplées aux études épidémiologiques, permettent ainsi de mieux comprendre les interactions entre réponse innée, immunité acquise et inflammation. Certaines études ont ainsi mis en évidence les relations complexes entre microbiote intestinal, système immunitaire, système endocrinien et système nerveux central (Cryan and Dinan 2015; Bastiaanssen et al. 2020; Cusick, Wellman, and Demas 2021).

Exposome et études épidémiologiques

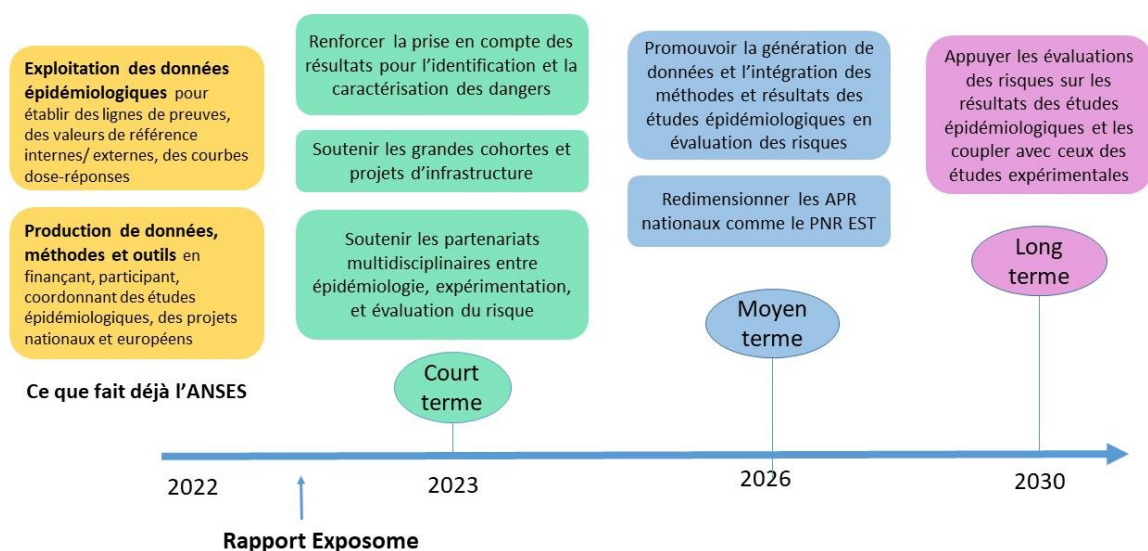


Figure 12 : Recommandations concernant l'exposome et les études épidémiologiques.

4.1.2 Ce que fait déjà l'Anses

L'Anses s'appuie sur **les résultats des études épidémiologiques** dans ses évaluations des risques, par exemple pour :

- **Contribuer à l'établissement des lignes de preuves** dans le cadre d'une évaluation du poids des preuves lors de l'étape d'identification du danger. Ainsi, dans le rapport sur les effets des particules dans l'air ambiant extérieur (Anses 2019e), des niveaux de preuve des effets des particules selon leur composition ou granulométrie ont été établis à partir de données épidémiologiques. Dans le cadre du GT Maladies professionnelles, les données épidémiologiques combinées aux données toxicologiques et mécanistiques ont contribué à établir l'existence du lien causal entre un agent et un effet donné (Anses 2021e). Dans le cadre des travaux du GT Procédés cancérigènes, une analyse des niveaux de preuve sur des études épidémiologiques a permis d'identifier de nouveaux organes cibles pour la cancérogénicité des fumées de soudage (Anses 2022g).
- **Etablir des valeurs de référence (VR) internes ou externes.** Pour le chlordécone, une valeur toxicologique de référence (VTR) interne a été élaborée à partir d'une étude épidémiologique portant sur les effets de cette substance sur la durée de la grossesse (Anses 2021i). Cette nouvelle VTR interne est utilisée pour interpréter les résultats des études de biosurveillance, en termes de risque. Une nouvelle VTR par ingestion pour le cadmium a également été établie pour la population générale à partir de données épidémiologiques sur ses effets sur l'ostéoporose (Anses 2019b). Des VR externes ont également été établies à partir d'études épidémiologiques, par exemple : VLEP-8h béryllium fondée sur plusieurs études épidémiologiques (Anses 2010), VLEP-8h du 1,3-butadiène à partir d'une cohorte professionnelle pour des effets cancérigènes (Anses 2011b), VTR chronique pour le toluène, fondée sur une étude épidémiologique chez les travailleurs (Anses 2017d), VGAI NO₂ à partir d'un pool d'études épidémiologiques chez les enfants (Anses 2013d).
- **Etablir des courbes dose-réponses pour des agents biologiques.** Des méta-analyses sont appliquées à des données épidémiologiques pour établir des courbes dose-réponses pour des agents biologiques (Thébault et al. 2013; Perrin et al. 2015; Anses 2017b; 2018b).

L'Anses contribue également à produire des données, méthodes et outils en :

Finançant des études épidémiologiques en lien avec l'exposome comme GeoCap-PAST/BIRTH, SIP, NEuroBiomecaTMS, etc. dans le cadre du PNR EST (cf. chapitre 3.1 et annexe 2).

Conduisant et participant à des études épidémiologiques s'appuyant en partie sur la démarche exposome, comme l'étude PestiRiv sur l'exposition aux pesticides des personnes vivant en zones viticoles et non-viticoles, réalisée en partenariat avec Santé Publique France.

Participant à des projets européens qui développent l'approche exposome en épidémiologie comme dans le projet HBM4EU sur l'utilisation des données d'imprégnation en établissant des VR internes (Lamkarkach et al. 2021; Ougier et al. 2021) ou le projet ATHLETE sur l'exposome de l'enfant (Vrijheid et al. 2021).

Coordonnant, dans le cadre d'Horizon Europe, le partenariat européen PARC de recherche et innovation qui combinera approche épidémiologique, études expérimentales et évaluation des risques.

4.1.3 Recommandations à court terme (2023-2025)

A court terme, dans la lignée de ce que fait déjà l'Anses, il est recommandé de :

- Renforcer la **prise en compte des résultats des études épidémiologiques** dans les étapes d'identification et de caractérisation du danger.
- **Soutenir le développement de partenariats multidisciplinaires** liant études épidémiologiques, études expérimentales (*in chemico*, *in vivo* et *in vitro*) et évaluation des risques.
- **Encourager la mise en place et le maintien des grandes cohortes** en France comme Constances¹⁹, E4N²⁰-E3N²¹, I-share²², Psy-COHorte²³, etc. et promouvoir la standardisation des estimations d'expositions issues de ces cohortes pour permettre de futures analyses conjointes.
- **Participer et soutenir les projets d'infrastructure**, tels que France exposome (infrastructure nationale de soutien à la recherche sur l'exposome chimique) et EIRENE (projet de réseau de plateformes analytiques de l'UE pour l'évaluation ciblée et non ciblée des substances dans les échantillons biologiques ou environnementaux, visant notamment à supporter et renforcer la recherche épidémiologique dans le champ de la santé environnementale).

4.1.4 Recommandations à moyen terme (2026-2029)

A moyen terme, il est nécessaire de promouvoir la génération de données et l'intégration des méthodes et résultats des études épidémiologiques en évaluation des risques. Le projet PARC y contribuera par exemple en développant des VR internes issus de la mise en correspondance des biomarqueurs d'exposition et des biomarqueurs d'effets (ex : enzymes hépatiques, marqueurs de cardiotoxicité, etc.), en développant des modèles PBPK pour lier l'exposition interne mesurée dans les matrices biologiques et l'exposition externe obtenue à partir des données de contamination des milieux et des habitudes de vie, ou encore en combinant indicateurs de risque et d'impact sur la santé.

A l'heure actuelle, parmi les dispositifs existant pour le financement de la recherche, le PNR EST occupe une place centrale s'agissant du soutien à la recherche en santé-environnement. Toutefois, le dimensionnement des appels à projets (nombre de projets, budget alloué par projet, etc.) ne permet pas de soumettre des propositions ambitieuses pour le développement de données d'interprétations fines des cohortes existantes ou à développer. Il est donc recommandé, au-delà du PEPR attendu sur l'exposome, dans le cadre de financements prévus au titre du PNSE4, **que les montants des subventions accordées par le PNR EST**

¹⁹ Cohorte épidémiologique de consultants des Centres d'examens de santé (CES) de la Sécurité sociale

²⁰ Etude épidémiologique auprès des enfants des femmes E3N

²¹ Etude épidémiologique auprès de femmes de l'éducation nationale

²² Internet-based Students HeaAlth Research Enterprise

²³ cohortes en psychiatrie

évoluent pour accueillir des propositions en phase avec les recommandations du présent rapport en faveur du déploiement de l'exposome dans l'expertise.

4.1.5 Recommandations à long terme (2030 et plus)

A long terme, il est souhaité que l'Anses **appuie**, quand cela est possible, **ses évaluations des risques** menées dans le cadre de ses expertises, sur **les résultats des études épidémiologiques** et qu'elle **les couple** si nécessaire avec ceux des études expérimentales, dans le but de renforcer l'établissement des lignes de preuve entre expositions et effets, d'identifier des marqueurs d'effets pertinents, de construire des relations quantitatives dose-effet, etc. Encore, l'approfondissement de l'étude des interactions gène-environnement devrait permettre à long terme d'apporter des éléments importants pour mieux identifier les susceptibilités individuelles des populations. L'intégration de ces susceptibilités pourrait venir interroger les modalités d'évaluation du risque (Deloménie et al. 1998; Lee et al. 2018; Toselli et al. 2015).

4.2 Les données de l'exposome : interopérabilité et analyses

4.2.1 Contexte et identification des enjeux

L'étude de l'exposome fait appel à l'utilisation et la combinaison de données de diverses natures : données de santé, données toxicologiques, données de concentrations dans l'alimentation et l'environnement et, données sur les habitudes et conditions de vie et de travail, etc. Grâce aux progrès dans les domaines des sciences analytiques, les capacités de mesures simultanées d'un grand nombre d'analytes, de détection et de quantification à des faibles concentrations et de la capacité de traitement d'échantillons de diverses natures (échantillons biologiques, environnementaux) ont élargi le champ d'étude à l'échelle de l'individu, du groupe ou de la population. Enfin, le concept d'analyse des approches « omiques » (génomique, protéomique, transcriptomique et métabolomique) décliné dans les champs de la chimie et de la biologie conduisent à définir ces méthodes comme générant un grand nombre d'informations de même type (Sillé et al. 2020).

Les études basées sur le concept d'exposome examinent une multitude d'expositions environnementales évoluant au cours du temps et dans l'espace pour un individu ou des populations. Plus les mesures d'exposition sont riches (analytes / spectre massique, concentrations / signaux, conditions d'échantillonnage / matrices, sujets, amplitude temporelle), plus la description de l'exposome sera précise, détaillée et associée à des métadonnées (référence d'étude, auteurs, période, etc.) permettant d'affiner leur exploitation. Les outils de mesure de l'exposition utilisés sont divers, allant des analyses d'échantillons biologiques par des approches ciblées (déterminées *a priori*) ou non ciblées (sans *a priori*), à des mesures d'exposition externe individuelle avec des outils d'échantillonnages personnels ou *via* des appareils et capteurs portables. Enfin des données d'exposition externes peuvent être utilisées pour décrire l'exposome provenant de sources diverses comme l'air, l'eau, l'alimentation, les produits de consommation, les habitudes et conditions de vie, l'environnement local et l'exposition professionnelle. Ces données peuvent être recueillies *via* des questionnaires, des échantillonnages adaptés ou être issues d'autres dispositifs de surveillance environnementale à l'échelle locale ou plus large (surveillance de l'air, de l'eau,

des sols, surveillance de l'alimentation, climat, lumières artificielles) comme par exemple l'initiative GECCO²⁴ aux Pays-Bas (Lakerveld et al. 2020) qui utilisent des données localisées (adresse, GIS Geographic Information System).

Une revue systématique récente a examiné les différents types d'études publiées en lien avec l'exposome (Haddad, Andrianou, and Makris 2019). Ainsi, 78 études ont été identifiées et analysées. Les approches utilisées comportaient des questionnaires et interviews dans 47% des cas, la mesure de biomarqueurs dans 36%, un recours à des plateformes « omiques » (métabolomique, 28%, génomique, 4%), un accès à des bases de données disponibles au niveau local, gouvernemental ou hospitalier (24%), des mesures issues de systèmes de prélèvements ou de mesures portables (15%), des données de suivi géospatial (13%), des données de mesure environnementales (9%) et des données cliniques (9%). La revue de ces études démontre l'importance de coupler des approches de surveillance classique (questionnaire, mesures environnementales et biologiques ciblées) et des mesures non ciblées pour décrire les expositions internes et externes au cours de la vie. L'utilisation des appareils de mesure individuels se développe facilitant les mesures géolocalisées et les mesures d'activités, et devrait devenir la norme dans le futur. Les capacités de fouille de données de métabolomiques (*datamining*) se développent afin de mieux caractériser l'exposome chimique et d'améliorer sa description et son interprétation. Les progrès portent notamment sur l'annotation des données métabolomiques (Meijer et al. 2021) et la reconstitution des réseaux métaboliques affectés par l'exposition (Amara et al. 2022). Plusieurs autres défis sont à relever tant dans le domaine analytique pour cartographier l'espace chimique par des combinaisons de méthodes d'extraction et de séparation, que dans le domaine du traitement du signal pour aboutir à des données quantitatives sur les niveaux d'exposition à des substances émergentes (David et al. 2021). En parallèle, des approches d'exploitation des données brutes sont également développées dans les domaines de la génomique, de la métagénomique, de la transcriptomique et de la protéomique.

Afin d'analyser conjointement ces données de différents types, des approches statistiques d'analyses de modèles de régression univariée et multivariée sont mis en œuvre pour mettre en évidence les associations. Aujourd'hui, elles ne permettent pas l'analyse d'interactions complexes ou d'effets de mélanges. D'autres approches basées sur l'analyse des clusters permettant de définir des profils d'exposition et leurs associations à des effets sur la santé sont également développées (Traoré et al. 2016; 2018; Mancini et al. 2021). Enfin de nouvelles approches prenant en compte la structure hiérarchique des différents types de données obtenues sont proposées (Guillien et al. 2021).

L'utilisation de données spatiales sélectionnées pour les études doivent être transformées en données GIS standard pour être reprojetés sur un référentiel géographique de référence. Ces données de base sont ensuite exploitées selon l'échelle spatiale recherchée pour produire des données qui seront converties de données environnementales en données d'exposition personnelle ou sur une zone géographique d'exposition utilisée pour les analyses statistiques (Lakerveld et al. 2020).

La méthodologie d'analyse de données pour détecter et quantifier les associations doit cependant être bien établie lorsque l'on analyse des larges jeux de données de séries temporelles provenant de systèmes dynamiques complexes (Runge et al. 2019)). En effet, ces jeux de données sont souvent multidimensionnels et non linéaires et obtenus sur un nombre d'échantillons limité. Ceci crée des problèmes associés aux dimensions de ces jeux de données associant un nombre très élevé de paramètres à un nombre réduit d'individus.

²⁴ Genetics and Epidemiology of Colorectal Cancer Consortium

Dans ce cadre, les modalités d'analyse doivent pouvoir détecter le maximum de relations causales avérées, tout en contrôlant les risques de faux positifs (Cadiou et al. 2021).

Enfin, la gestion des jeux de données obtenus dans le cadre de ces études épidémiologiques doit respecter la réglementation en matière de protection des données et être menée dans un cadre éthique, notamment en termes d'information et de consentement des participants, ainsi que sur la communication des résultats de ces travaux aux personnes.

Les enjeux en matière de données pour l'exposome peuvent s'articuler autour des quatre principes **FAIR** : **F**indable, **A**ccessible, **I**nteroperable, **R**eusable. Il s'agit alors :

- D'identifier des **jeux de données existants** issus d'activités de recherche et de surveillance, en leur attribuant des identifiants informatiques et des métadonnées permettant leur recherche et l'évaluation de leur pertinence pour leur exploitation dans le cadre des études de l'exposome.
- De contribuer à **la définition de standards** de description des données et de thésaurus pour les nouvelles études portant sur l'exposome afin de les rendre interopérables, et de recommander la mise en application de bonnes pratiques et de respect de standards de description des données et métadonnées.
- De **générer des données** avec des méthodes harmonisées ou validées sur la base de standards permettant leur connexion, de critères de performance, reproductibles dans le temps et comparables.
- **D'assurer la durabilité et la sécurité** des conditions de stockage des données pour des réutilisations futures.
- De **permettre l'accès aux données** dans le cadre de la politique de données ouvertes et le développement de protocoles d'accès informatique facilitant leur utilisation à des fins de recherche, d'expertise ou de communication.
- De **créer des bases de données et plateformes** en ligne et en accès libre facilitant l'accès des chercheurs et des agences sanitaires. Le développement d'espaces communs de données environnementales (Green Data For Health²⁵, GECCO²⁶), de santé (Health Data Hub²⁷) et sociales (Social data) est nécessaire pour permettre leur combinaison et accroître leur nombre afin d'augmenter la puissance statistique des analyses. On trouve des exemples aux Etats-Unis dans différents contextes épidémiologiques (Senier et al. 2017).
- **Développer des méthodes mathématiques de fouille et d'analyse de données** (*machine learning*) ou encore s'inspirer les méthodes développées dans l'analyse des résultats en génétique qui déterminent des probabilités d'imputabilité des variants génétiques comme déterminant des maladies (Vermeulen et al. 2020).

Plus spécifiquement, en lien avec **les outils analytiques** de l'exposome, les défis sont :

- De développer des **approches non-ciblées** pour identifier des agents chimiques et biologiques émergents ou non attendus dans la matrice.
- D'intégrer les différents types de **marqueurs d'exposition** dans les matrices biologiques et dans les milieux (exposomique pour les substances mères et métabolites, génomique pour les micro-organismes) et de **marqueurs d'effets**

²⁵ <https://eig.etalab.gouv.fr/defis/green-data-for-health/>

²⁶ <https://www.gecco.nl/>

²⁷ <https://www.health-data-hub.fr/>

(« omiques » : métabolomique, protéomique, transcriptomique, épigénomique).

- **Développer et organiser des échantillothèques** permettant des analyses rétrospectives.

Pour toutes mesures analytiques, **d'assurer leur performance métrologique et leur robustesse.**

La Figure 13 ci-dessous résume les actions actuelles de l'Anses concernant les données de l'exposome et les recommandations du GT pour le futur.

Les données de l'exposome : interopérabilité et analyse

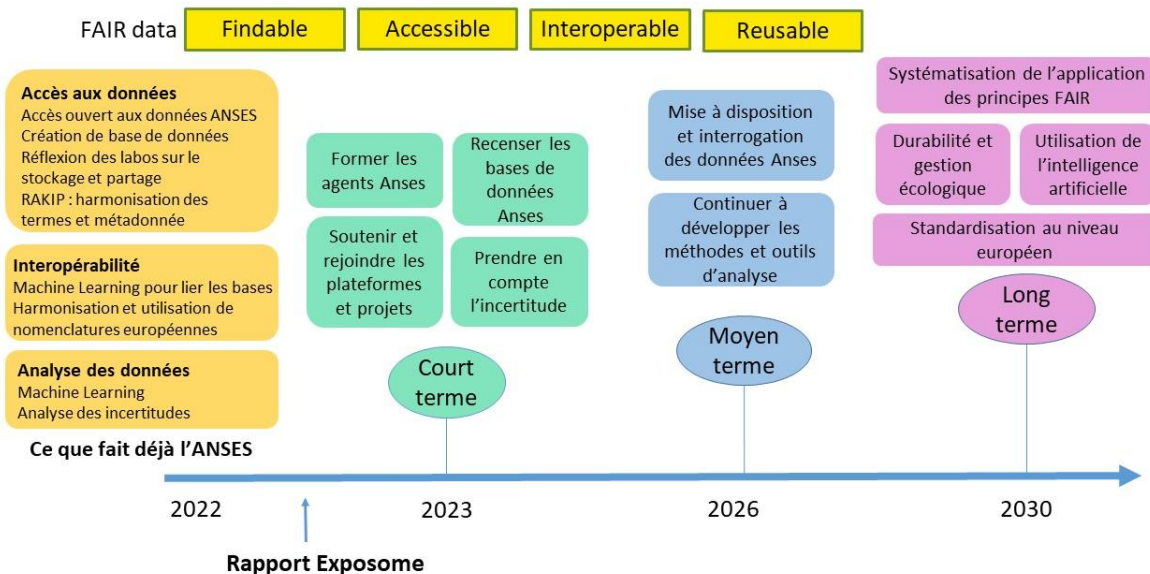


Figure 13 : Recommandations concernant les données de l'exposome.

4.2.2 Ce que fait déjà l'Anses

L'Anses travaille à la **mise à disposition des données** qu'elle recueille comme les données sur la consommation alimentaire (étude individuelle nationale des consommations alimentaires (INCA), sur la contamination et l'exposition alimentaire (étude de l'alimentation totale (EAT), sur la qualité nutritionnelle des aliments (table de composition nutritionnelle Ciqua et base de données de l'Observatoire de l'alimentation (Oqali)), sur la composition du tabac et produits du vapotage (Anses 2020c; 2020d), sur les nanoparticules (registre R-nano), les habitudes d'utilisation de produits de consommation (projet européen EU EPHECT²⁸), sur la contamination des aliments par les pathogènes à partir de données publiées (PathogensInFood (ipb.pt)), ou qu'elle gère comme la base « Contamine » répertoriant les données des plans de surveillance et de contrôle sur les concentrations en substances chimiques retrouvées dans les aliments. Quand cela est possible, l'Anses propose ces données en accès libre, téléchargeables sur www.data.gouv.fr. L'Agence crée aussi des **bases de données** sur les produits de ses expertises comme la base de données répertoriant l'ensemble des VTR établies par l'Anses accessible sur son site²⁹. Elle mène également une

²⁸ Exposure Patterns and Health Effects of Consumer Products in the EU

²⁹ <https://www.anses.fr/fr/content/valeurs-toxicologiques-de-r%C3%A9f%C3%A9rence-vtr>

réflexion sur le **stockage et le partage** des données issues des travaux de ses laboratoires. De plus, elle contribue aux **programmes européens** sur la mise à disposition et gestion des données (EuroFIR³⁰, Common Open Data Platform on Chemicals³¹, European Health Data Space³², GreenDat4All³³). Également, l'Anses participe aux travaux de l'EFSA sur **l'harmonisation des questionnaires et la standardisation des données** de consommations et de contaminations alimentaires au niveau européen (formatsFOODX2 et SSD2).

En plus, de développer des tables de correspondance, l'Anses met en œuvre des **méthodes de machine learning** pour lier et harmoniser les différentes nomenclatures de ses bases de données ainsi que pour les analyser et les interpréter. Ses méthodes peuvent être intégrées dans des outils opérationnels comme le logiciel RSEXPO permettant d'identifier des mélanges à l'aide des techniques de réduction de la dimension. Enfin, l'Anses propose dans ses évaluations des risques **une analyse de l'incertitude liée aux données** (Anses 2016c).

Afin d'optimiser l'échange efficace d'informations, un schéma **d'harmonisation des termes, concepts et métadonnées des modèles d'appréciation** de l'exposition chimique et microbiologique a été proposé par l'Anses en collaboration avec le DTU³⁴, l'EFSA³⁵ et le BfR³⁶ dans le cadre de l'initiative RAKIP³⁷ (Plaza-Rodríguez et al. 2018). Ce schéma est considéré comme un élément clé pour le développement d'un format d'échange d'informations harmonisé : le format Food Safety Knowledge Markup Language (FSK-ML) qui définit une structure pour l'encodage des données, des métadonnées et des scripts de modèle dans un format lisible.

4.2.3 Recommandations à court et moyen termes (2023-2029)

Afin d'**appliquer les principes FAIR**, le GT exposome recommande de travailler à :

- Développer la **formation des agents** Anses à :
 - Bonnes pratiques et au respect des standards.
 - L'utilisation des données disponibles à l'Agence et en externe, comme par exemple *via* les programmes de surveillance ou les partenariats européens.
 - Méthodes d'analyse spécifiques à l'exposome comme les méthodes « omiques » et de *machine learning*.
 - A la prise en compte de l'incertitude liée aux données
- Développer la **communication, la mise à disposition, l'interopérabilité et l'interrogation** des données produites et gérées par l'Anses. Les premières étapes seraient de recenser les bases de données disponibles, développer et maintenir les

³⁰ European Food Information Resource : <https://www.eurofir.org/>

³¹ https://ec.europa.eu/info/strategy/priorities-2019-2024/europe-fit-digital-age/european-data-strategy_en

³² https://ec.europa.eu/health/ehealth-digital-health-and-care/european-health-data-space_en

³³ https://ec.europa.eu/info/law/better-regulation/have-your-say/initiatives/13170-GreenData4All-mise-a-jour-des-regles-relatives-aux-donnees-environnementales-geospaciales-et-a-lacces-aux-informations-environnementales_fr

³⁴ Denmark technical university

³⁵ European food safety authority

³⁶ Bundesinstitut für Risikobewertung (Institut fédéral allemand d'évaluation des risques)

³⁷ Risk Assessment Modelling and Knowledge Integration Platform

tables de correspondance et de référence, développer des interfaces d'interrogation, etc.

- Rejoindre, soutenir et coordonner **des initiatives et des projets** comme :
 - Les plateformes d'épidémiologie du Ministère de l'agriculture basées sur les principes FAIR comme celles sur la surveillance de la chaîne alimentaire³⁸, l'épidémiologie en santé animale³⁹, l'épidémiologie en santé végétale⁴⁰.
 - Les plateformes de gestion de données (Green Data for Health, Health Data Hub).
 - Le partenariat européen PARC où une réflexion sera menée sur les métadonnées et la standardisation des données, notamment au travers de la mise en place du programme de biosurveillance humaine à l'échelle européenne et de l'évaluation des ressources disponibles dans le domaine de la surveillance environnementale.
 - Participer et soutenir les projets France exposome et EIRENE (cf. chapitre 4.1.3) qui produiront des données issues de l'analyse ciblée et non ciblée des substances chimiques dans les échantillons biologiques ou environnementaux, dont il faudra sécuriser le partage, l'analyse et le stockage à long terme.
- Continuer les **développements des méthodes et des outils d'analyse** de données comme le « *machine learning* », permettant l'interopérabilité et l'interprétation des données en lien avec l'exposome.

4.2.4 Recommandations à long terme (2030) pour les activités d'expertise de l'Anses

A long terme, le GT exposome propose que l'Anses mène des actions pour :

- Poursuivre le développement de la **standardisation** des données ainsi que des méthodes et des outils permettant leur recueil et leur stockage aux **niveaux national, européen et international**.
- Contribuer à l'**appropriation des principes FAIR** et des outils associés dans les différents **domaines réglementaires**.
- Contribuer à la gestion **durable des données** en minimisant l'empreinte environnementale.
- Utiliser l'**intelligence artificielle** pour gérer et analyser les grands jeux de données.

4.3 Évaluation des risques liés aux mélanges

4.3.1 Contexte et identification des enjeux

Dans ce chapitre est abordé l'évaluation des risques à des mélanges d'agents de même nature. Il s'applique essentiellement aux risques liés aux mélanges de substances chimiques

³⁸ <https://agriculture.gouv.fr/la-plate-forme-de-surveillance-de-la-chaîne-alimentaire-livre-sa-premiere-production>

³⁹ <https://www.plateforme-esa.fr/>

⁴⁰ <https://plateforme-esv.fr/>

et aux mélanges d'agents microbiologiques. Les risques liés aux mélanges d'agents de nature différente, composé par exemple un agent chimique, et un agent biologique, sont abordés dans le chapitre 4.7, sous le nom de multi-facteurs.

L'exposition à des mélanges de substances chimiques, qu'elles soient d'origine anthropiques ou naturellement présentes dans l'environnement est multiple et complexe. Cette complexité tient à la caractérisation du mélange (composition, évolution dans le temps, voies et sources d'exposition) mais surtout à la difficulté à appréhender les effets toxiques de ce mélange sur l'organisme, en raison des interactions possibles entre substances (inhibition, potentialisation, additivité, synergie) qui peuvent varier en fonction des concentrations respectives de chacune d'entre elles. Ces obstacles, auxquels s'ajoutent l'infinie combinaison des mélanges à laquelle les populations peuvent être confrontées, expliquent que les substances chimiques continuent à être majoritairement évaluées individuellement. Pourtant, au cours des dernières années, des méthodes d'évaluation des risques liés aux mélanges de substances chimiques ont été proposées (Boobis et al. 2008; EFSA 2007; 2008; EFSA Scientific Committee et al. 2019; International Programme on Chemical Safety and Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals 2009; Fox, Brewer, and Martin 2017). Elles ont été appliquées à quelques familles de substances telles que les dioxines et les PCB (Marion Hulin et al. 2020), les phtalates (EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes and Processing Aids (CEP) et al. 2019; Clewell et al. 2020) ou plus largement à certains résidus de pesticides (Boon et al. 2008; EFSA, Craig, Dujardin, Hart, Hernández-Jerez, et al. 2020; EFSA, Craig, Dujardin, Hart, Hernandez-Jerez, et al. 2020; Sprong et al. 2020; Crépet et al. 2019) et reposent principalement sur le principe de l'additivité des effets, considéré comme une approche conservatrice. Par ailleurs, rares sont les études qui combinent plusieurs voies d'exposition (à la fois inhalation, ingestion et contact cutanée) et/ou plusieurs catégories de substances (par exemple, pour ne prendre que la voie alimentaire : contaminants, additifs, résidus, toxines ou produits néoformés) (Evans et al. 2016; Amélie Crépet et al. 2021; Bopp et al. 2018; Drakvik et al. 2020).

Considérant d'une part, que l'exposition à des mélanges de substances est la règle pour tous les individus et sachant d'autre part, que plusieurs études indiquent que des effets additifs, voire synergiques, peuvent se produire (European Commission. Directorate General for Health and Consumers 2012), il apparaît que les méthodes usuelles fondées sur l'évaluation des risques substance par substance nécessitent d'évoluer vers une prise en compte de ces mélanges.

En ce qui concerne, les agents microbiologiques pouvant être présents dans les matrices alimentaires et à l'origine des maladies infectieuses (Anses 2017a; 2018a) il est généralement considéré qu'il n'existe pas d'interaction(s) entre ces pathogènes. Deux éléments de justification viennent appuyer cette hypothèse. D'une part, les mécanismes de pathogénie sont propres à chaque micro-organisme et d'autre part, la prévalence étant généralement faible, la probabilité de présence concomitante de plusieurs agents dans une portion alimentaire est faible. L'évaluation des risques associés à une matrice alimentaire est donc réalisée pour chaque agent pathogène sans interaction avec les autres (Anses 2020h). A l'aide d'une métrique d'expression commune du risque (par exemple l'unité DALY (Disability-Adjusted Life Year)), un risque global associé à une maladie peut être estimé à partir de la somme des risques attribués à chaque agent pathogène. Toutefois, les investigations microbiologiques chez les patients peuvent parfois révéler des co-infections en particulier les co-infections virales et bactériennes (Azevedo, Mullis, and Agnihothram 2017; Nagaoka et al. 2020; Román et al. 2003). La co-infection joue un rôle essentiel dans la progression de la maladie (Azevedo, Mullis, and Agnihothram 2017). Il a également été observé qu'une première infection à un

agent pathogène peut contribuer indirectement à une infection par un second agent (Vangay et al. 2015). Par exemple, l'administration d'antibiotiques dans le cadre du traitement des infections respiratoires peut entraîner une perturbation dans la composition du microbiote intestinal qui ne joue alors plus correctement son rôle de protection vis-à-vis des bactéries pathogènes (Quévrain and Seksik 2013). Des méta-analyses sur les études cas-témoins ont récemment montré que la prise d'antibiotiques augmentait significativement le risque d'infection à des pathogènes alimentaires (Augustin et al. 2021; Guillier et al. 2021). La présence de plusieurs agents pathogènes dans une même catégorie d'aliments présente également des difficultés quant à la gestion des risques et nécessite de réfléchir en multi-expositions. Les ressources consacrées à la surveillance par les gestionnaires du risque et par les professionnels étant contraintes, il est important de pouvoir prioriser les différents micro-organismes contribuant à l'exposition des consommateurs pour optimiser les plans d'échantillonnage et les mesures de gestion.

Les enjeux en matière d'appréciation quantitative des risques liés aux mélanges sont de :

- **Caractériser les mélanges prioritaires en regroupant les agents en mélange.** Le regroupement et la priorisation peuvent se faire soit à partir des co-expositions obtenues *via* les données d'exposition externes ou internes, soit à partir des données toxicologiques sur les effets, soit en combinant les deux afin d'obtenir une première estimation du risque (Crépet et al. 2019). L'intégration des différentes sources et voies d'exposition est également un défi pour l'évaluation des mélanges. L'évaluation des mélanges nécessitant de traiter un grand nombre de données et d'information, il est nécessaire de développer des méthodes et outils de modélisation des données d'exposition et de toxicologie comme l'apprentissage automatique (*machine learning*), le read-across, les QSAR, etc.
- **Déterminer les effets et la toxicocinétique des mélanges prioritaires** en générant des données sur leur toxicité à l'aide de méthodes innovantes. La toxicité du mélange peut être comparée à celle prédite pour les substances considérées individuellement afin de tester l'hypothèse largement utilisée d'additivité des doses (mode d'action similaire) ou encore de l'additivité des effets (mode d'action indépendant). Le développement des outils de criblage à haut débit comme les approches « omiques », permet la réalisation d'un grand nombre de tests, qui, lorsqu'ils peuvent être organisés autour des réseaux d'AOP permettent de mieux comprendre la nature des effets et le mode d'action des constituants des mélanges. L'analyse métabolomique et la caractérisation des réseaux métaboliques participent aujourd'hui à appréhender la toxicocinétique des substances chez plusieurs espèces (humains, animaux de rente), en particulier en matière d'identification des voies de biotransformation (Viant et al. 2019; Fu et al. 2021; Jia et al. 2022). Plusieurs études épidémiologiques s'intéressent aux effets des mélanges (HELIX) ou, plus récemment, combinent des données obtenues chez l'humain avec des approches expérimentales pour mieux établir les liens de causalité entre expositions et effets sanitaires (Braun et al. 2016; Patel 2017; Stingone et al. 2017; Jain et al. 2018; Joubert et al. 2022; Huhn et al. 2021; Dubrall et al. 2021; Bornehag et al. 2019; Caporale et al. 2022).
- **Evaluer les risques des mélanges prioritaires** en développant des approches à partir des différentes méthodes et indicateurs de risque proposés (hazard index, reference point of departure, point of departure index, etc.) et **proposer des outils de gestion** comme l'identification des agents contribuant le plus au risque ou l'application d'un facteur de protection comme le MAF (Mixture Assessment Factor).

La Figure 14 ci-dessous résume les actions actuelles de l'Anses intégrant la composante mélanges dans l'évaluation des risques et les recommandations du GT pour le futur.

Évaluation du risque aux mélanges

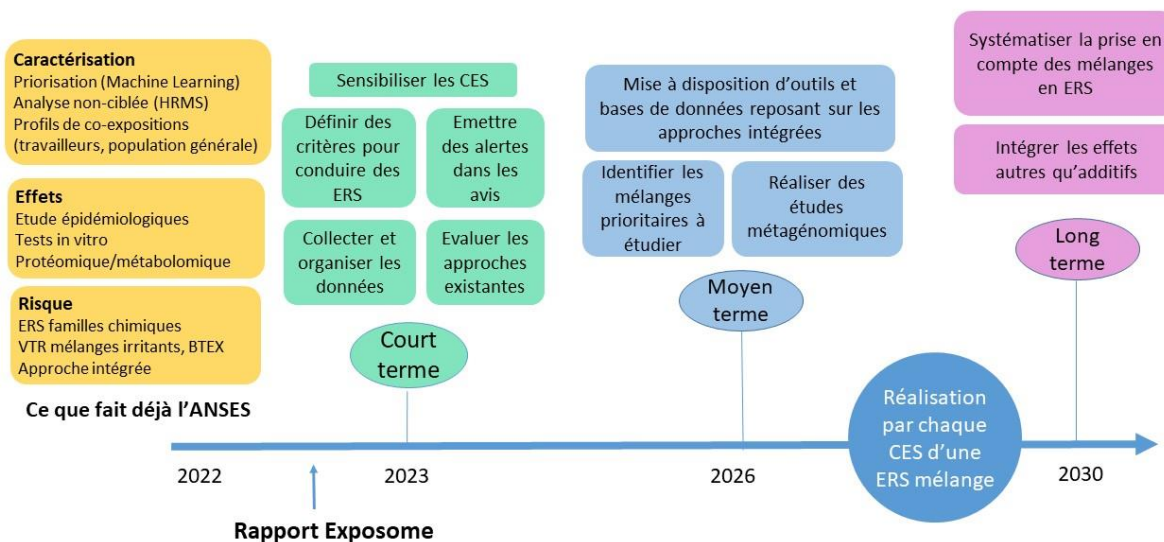


Figure 14 : Recommandations pour intégrer la composante mélanges dans l'évaluation des risques

4.3.2 Ce que fait déjà l'Anses

Depuis plusieurs années, dans le cadre de projets de recherche, l'Anses **travaille à développer des méthodes et des outils ainsi qu'à produire des données** pour évaluer les risques liés aux mélanges de substances chimiques. Plus récemment, elle a introduit la question des mélanges de substances chimiques dans ses expertises.

Concernant la caractérisation des expositions à des mélanges de substances chimiques, ces travaux portent sur la :

- **Mise en œuvre de méthodes de *machine learning*** telles que les méthodes de réduction de la dimension, de classification/clustering et d'analyse des réseaux afin de prioriser les mélanges et identifier des profils homogènes de co-expositions au sein de la population générale, des travailleurs, ou encore des abeilles (A. Crépet et al. 2013; Traoré et al. 2016; Crépet et al. 2019). Ces méthodes ont été implémentées dans le logiciel Anses RSexpo afin de faciliter leur utilisation par des non-statisticiens.
- **Analyse non ciblée** des xénobiotiques dans les aliments par spectrométrie de masse haute résolution (HRMS) permettant de détecter la présence d'un grand nombre de substances connues ou non connues dans un même échantillon (étape préliminaire de *screening*) (Martin et al. 2020).
- **Détermination de profils homogènes de travailleurs poly-exposés** *via* notamment l'identification des situations d'expositions à plusieurs substances chimiques et le ciblage de certaines filières professionnelles particulièrement concernées par les risques combinés (Fourneau et al. 2021).

Concernant les effets des mélanges de substances chimiques, des travaux de recherche sont en cours en collaboration avec des équipes d'épidémiologistes de l'Inserm, de Santé Publique France et du Centre François Baclesse pour **étudier les associations entre l'exposition à des mélanges et les effets sur la santé**. Par exemple, les études portent sur le lien possible entre pesticides et maladies neurodégénératives en population rurale et chez les travailleurs agricoles, entre pesticides et cancer de la prostate chez les travailleurs agricoles, entre contaminants alimentaires et mortalité chez les femmes, ou encore entre pesticides et taux de mortalité chez les abeilles. Les laboratoires de l'Anses étudient également les effets toxiques des mélanges par des tests *in vitro*. Ces tests sont généralement réalisés sur des cellules humaines pour évaluer différents effets (cytotoxicité, génotoxicité, stress oxydant, réponse inflammatoire, etc.). Récemment, les mécanismes d'action ont été investigués en ayant recours aux méthodes d'analyses protéomiques et métabolomiques.

Concernant le risque des mélanges de substances chimiques, en plus de conduire des évaluations de risque pour des familles de substances telles que les dioxines, furanes, et PCB (M. Hulin et al. 2014), les phtalates (Véronique Sirot et al. 2021), les pyréthrinoides (Vanacker, Quindroit, et al. 2020), l'Anses :

- A réalisé une **revue bibliographique** sur les méthodes existantes en évaluation des risques sur les mélanges (Anses 2022c).
- Développe une **démarche pour établir des valeurs de références** pour des mélanges. Cette démarche est utilisée pour établir une VGAI (Valeurs guides de l'air intérieur) pour un mélange d'irritants dans l'air (Anses 2022h) et une VTR pour un mélange BTEX (benzène, toluène, éthylbenzène, xylènes) (Anses 2022d).
- Développe **une approche combinant priorisation et évaluation des risques** des mélanges qui a été appliquée aux contaminants du lait maternel (Amélie Crépet et al. 2022).
- Mène des études de cas, depuis 2015, pour produire des **évaluations des risques cumulés** liés à des mélanges de pesticides en utilisant le logiciel MCRA⁴¹ (van der Voet et al. 2015) et les données des plans de surveillance et de contrôle de l'alimentation.

L'Anses participe à des **groupes de travail européens** pour regrouper les substances selon différents critères (EFSA Scientific Committee et al. 2021), ou réaliser des évaluations de l'exposition cumulée (EFSA et al. 2021; Anses et al. 2019).

Concernant les agents microbiologiques, des travaux scientifiques ont été engagés dans le cadre du projet ANR ARTISANEFood⁴² et d'une thèse co-encadrée par l'Anses et Centrale Supelec afin **d'optimiser l'échantillonnage** à réaliser dans le cas d'une contamination **multi-pathogènes** d'un aliment.

4.3.3 Recommandations à court terme (2023-2025)

A court terme, afin de poursuivre la prise en compte des mélanges dans les expertises de l'Anses, le GT propose de :

⁴¹ Monte Carlo Risk Assessment Software

⁴² <http://www.ipb.pt/artisanefood/>

- **Sensibiliser les CES à la question des mélanges** et les interroger sur la nécessité d'intégrer la composante mélange dans les expertises.
- **Définir des critères** pour évaluer la nécessité et la faisabilité de conduire une **évaluation des risques à des mélanges** lors du traitement d'une saisine.
- **Collecter et organiser les données nécessaires** pour mener des évaluations de risques pour les mélanges. Par exemple, lors du processus d'établissement des VR, les effets sur la santé autres que l'effet critique pourraient également être recensés dans une base de données afin qu'elle soit utilisée pour rechercher les effets communs des constituants d'un mélange.
- **Emettre des alertes dans les avis** en identifiant pour chaque agent évalué ses co-expositions principales, ainsi que sur la nécessité et la faisabilité de proposer une approche mélange (World Health Organization 2019). Concernant le danger, identifier si l'agent présente des propriétés potentialisatrices ou des situations particulières de synergies pourra permettre d'ouvrir sur la question des mélanges. Répertoire ces informations sur les co-expositions et effets dans une base de données dédiée afin de pouvoir les réutiliser lors de futures expertises.
- **Evaluer les différentes approches proposées** par les agences sanitaires nationales et internationales comme Santé Canada, l'EFSA, l'OMS, etc. et par la réglementation (réflexion sur l'utilisation MAF dans la cadre de la réglementation REACH). Il s'agira ensuite d'évaluer dans quelles mesures celles-ci pourraient être appliquées aux travaux de l'Anses.

4.3.4 Recommandations à moyen terme (2026-2029)

A moyen terme, il est recommandé que l'Anses **développe une stratégie d'évaluation des risques aux mélanges qui soit fondée sur des données et méthodes robustes**. Pour cela, il est conseillé de :

- **Développer une méthode de hiérarchisation fondée sur le concept d'exposome** permettant d'identifier les mélanges à prendre en compte prioritairement en évaluation des risques et dans la réglementation.
- **Mettre en place des outils et bases de données** reposant sur les approches intégrées en matière d'essais et d'évaluations (les Integrated Approaches to Testing and Assessment (IATA)) pour regrouper les substances par groupes d'effets, modes d'action ou réseaux d'AOP et évaluer leur toxicité.

Pour assurer une diffusion des connaissances et de la « culture mélange », il serait formateur que les CES concernés puissent conduire une évaluation des risques pour au moins un mélange de substances chimiques. Afin de faciliter ces premiers travaux, il serait utile de :

- **Mettre à disposition des CES** les outils et méthodes développés dans le cadre des projets de recherche nationaux (Périclès⁴³, Coctell⁴⁴, etc.) et européens (Euromix⁴⁵, PARC, etc.)

⁴³ Evaluation de l'exposition à des mélanges de pesticides et mécanismes de toxicité de ces mélanges,

⁴⁴ Expositions pré- et postnatales à un grand nombre de substances et effets sur la croissance et le développement de l'enfant

⁴⁵ Assessing the health risks of combined human exposure to multiple food-related toxic substances

- **Prioriser les mélanges** en fonction de leur fréquence et niveaux d'exposition.

Concernant les effets des mélanges de micro-organismes, compte tenu de la difficulté d'élucidation du microorganisme étiologique de certaines toxi-infections alimentaires collectives (Glasset et al. 2016; Hennechart-Collette et al. 2020), il serait intéressant de **réaliser des études métagénomiques** dans les investigations microbiologiques alimentaires (EFSA Panel on Biological Hazards et al. 2019). Elles permettraient de révéler d'éventuelles synergies.

4.3.5 Recommandations à long terme (2030 et plus)

L'objectif à long terme est que l'Anses puisse **systématiser la prise en compte des mélanges** dans ses évaluations des risques. Pour cela, en plus de renforcer les travaux mis en place à partir des recommandations émises à court et moyen termes, l'Anses devrait être en mesure **d'intégrer les effets autres qu'additifs** (synergiques, antagonistes, potentialisateurs).

4.4 Évaluation des expositions multi-sources et multi-voies

4.4.1 Contexte et identification des enjeux

Un individu peut être exposé à une substance pouvant provenir de plusieurs sources (aliments, eau, air intérieur/extérieur, objets, produits de consommation, etc.) et pénétrant dans l'organisme *via* plusieurs voies (ingestion, inhalation, contact cutané). L'exposition globale provenant de sources et voies multiples peut être estimée par des mesures de l'exposition interne à l'aide de biomarqueurs d'exposition dans les milieux biologiques (sang, urine, cheveux, etc.). La mesure de l'exposition *via* l'utilisation de biomarqueurs présente l'avantage d'intégrer directement les différentes voies d'exposition, la toxicocinétique de ou des substances et ainsi de connaître les concentrations dans l'organisme. Toutefois, en raison du coût et de la complexité de mise en œuvre, les données relatives aux biomarqueurs sont encore limitées en termes de nombre de substances étudiées, de nombre d'échantillons, etc. En outre, ces données utilisées seules ne permettent pas d'évaluer la contribution des différentes sources d'exposition. Or, pour définir des options de gestion visant à atténuer l'exposition et le risque associé, il est essentiel d'identifier les facteurs d'exposition qui contribuent majoritairement à l'exposition globale. Une autre manière d'estimer l'exposition globale est d'agréger les expositions calculées en combinant les mesures des concentrations dans les différentes sources et celles relatives aux comportements des individus (budget spatio-temporel, consommation alimentaire, données anthropomorphiques, etc.). Cette approche permet d'identifier les principales sources et voies d'exposition. Cependant, la modélisation de l'exposition globale présente de nombreuses complexités. En dehors de cas spécifiques (Cao et al. 2016), il est rare que les enquêtes collectent toutes les sources d'exposition pour un même individu. Par conséquent, la réalisation d'une exposition globale nécessite souvent la modélisation mathématique de données provenant de différentes bases de données, obtenues sur des populations et avec des méthodologies différentes. Le principe général des modèles mathématiques utilisés pour l'évaluation de l'exposition globale est de créer une nouvelle population à partir des individus des différentes enquêtes à l'aide de simulations de Monte-Carlo, qui sont souvent utilisées pour combiner les données dans l'évaluation des risques (Kennedy, van der Voet, et al. 2015; Safford et al. 2015; Paustenbach

2000; Kennedy, Butler Ellis, and Miller 2012; Kennedy, Glass, et al. 2015; Zartarian et al. 2017; Vanacker, Quindroit, et al. 2020; Vanacker, Tressou, et al. 2020). Un certain nombre d'outils ont été développés ces dernières années pour évaluer l'exposition par différentes voies et sources. Le logiciel SHEDS⁴⁶ combine l'exposition directe par voie cutanée, par inhalation et par ingestion accidentelle, avec l'ingestion d'aliments et d'eau potable (Isaacs et al. 2014). En Europe, Kennedy, Butler Ellis et Miller ont développé les logiciels BREAM⁴⁷ et BROWSE⁴⁸ (Kennedy, Butler Ellis, and Miller 2012) pour évaluer l'exposition non alimentaire aux pesticides des travailleurs, des passants et des résidents vivant à proximité des zones agricoles (Kennedy, van der Voet, et al. 2015; Kennedy, Glass, et al. 2015). Dans le cadre du projet Euromix, ils ont proposé des options pour réaliser des modèles d'exposition agrégés, combinant BREAM avec la plateforme MCRA⁴⁹ (van der Voet et al. 2015), qui évaluent l'exposition par voie alimentaire. D'autres modèles européens évaluant l'exposition aux cosmétiques (Dudzina et al. 2015), à l'air et à la poussière (logiciel RSEXPo, (Vanacker, Quindroit, et al. 2020)) pour la population générale ont été liés à l'exposition alimentaire par le biais de la plateforme MCRA. Des approches sont également proposées dans le cadre du projet HBM4EU et seront poursuivies dans le projet PARC (HBM4EU 2018).

Les enjeux en matière de prise en compte des expositions provenant de plusieurs sources et voies d'expositions en évaluation des risques sont de :

- **Déterminer les sources et voies d'exposition majeures** et leur contribution à l'exposition globale afin de mettre en place des mesures de gestion efficaces.
- Combiner les expositions issues de la vie courante et les expositions professionnelles.
- **Augmenter l'utilisation des biomarqueurs**, proxy de l'exposition globale, en organisant une meilleure accessibilité aux données, en développant des méthodes de reconstruction de dose, l'établissement de VTR interne, etc.
- Développer **des méthodes mathématiques de combinaison de données hétérogènes** permettant de prendre en compte la variabilité et l'incertitude.
- **Réaliser des enquêtes prenant en compte plusieurs sources** d'exposition et/ou collectant plus spécifiquement **les sources et voies d'exposition les moins renseignées** (ex : la voie cutanée, les produits de consommation, les agents physiques tels que les écrans, les ondes (5G/ondes électromagnétiques)).
- Développer les **facteurs de biodisponibilités et les modèles PBPK** (Physiological Based Pharmacokinetic) afin d'aider à la prise en compte des différentes voies d'exposition, en particulier la voie cutanée moins étudiée en population générale.
- **Développer les modèles « source to dose »** en incluant le transfert du sol à la plante, puis de la plante à l'humain en passant par l'animal (cinétique de transfert et transformation dans les sols et les organismes animaux et végétaux), ou encore la migration à partir d'articles ou des peintures d'intérieurs vers un individu.
- Renforcer le développement des VTR pour la voie cutanée.

La Figure 15 ci-dessous résume les actions actuelles de l'Anses intégrant l'exposome dans l'évaluation des expositions multi-sources et multi-voies et les recommandations du GT pour le futur.

⁴⁶ Stochastic Human Exposure and Dose Simulation

⁴⁷ Bystander and Resident Exposure Assessment Model

⁴⁸ Bystanders, Residents, Operators and workers Exposure

⁴⁹ Monte Carlo Risk Assessment software

Évaluation des expositions multi-sources et multi-voies

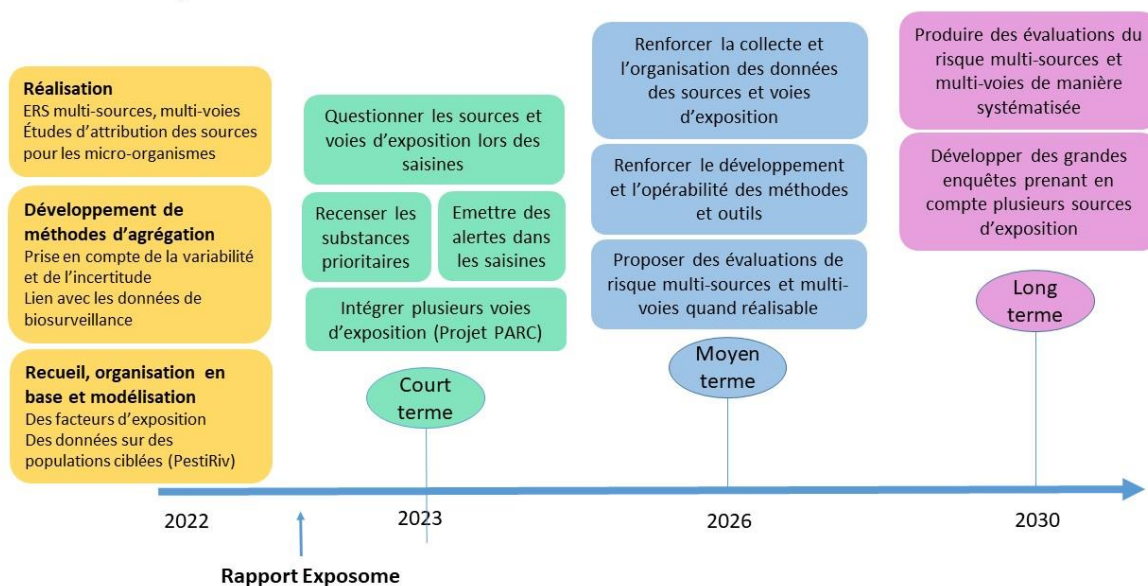


Figure 15 : Recommandations concernant l'évaluation des expositions multi-sources et multi-voies.

4.4.2 Ce que fait déjà l'Anses

En matière d'agrégation des sources et des voies d'exposition, l'Anses :

- Réalise des **évaluations des risques qui prennent en compte plusieurs sources et voies d'expositions** pour des substances chimiques comme le plomb (Anses 2014), le bisphénol A (Anses 2013b), le cadmium avec la modélisation du transfert du sol à la plante (Anses 2019b; Carne et al. 2021), pour en identifier les sources majeures. Dans le cadre des travaux relatifs à la création/ modification de tableaux de maladies professionnelles, une caractérisation des expositions est menée en prenant en compte plusieurs voies d'exposition, les circonstances de celle-ci (directe ou indirecte), et les facteurs susceptibles de majorer les expositions (conditions de travail et paramètres environnementaux, poly-exposition, mesures de protection des expositions, conditions d'hygiène générale sur le lieu de travail) (Anses 2020f).
- Met en place des **études d'attribution des sources pour les micro-organismes**. Une méta-analyse de tous les facteurs de risque issus d'études épidémiologiques concernant 12 pathogènes alimentaires a été réalisée. Les facteurs de risque d'origine alimentaire, mais aussi non alimentaire, comme la transmission de personne à personne, une activité professionnelle à risque, le jardinage, la présence d'animaux de compagnie, etc. ont été considérés (Gonzales-Barron et al. 2021; Kooh et al. 2021; Thébault et al. 2021; Anses 2018a).
- **Développe des méthodes** permettant de combiner des données hétérogènes de différentes études et ainsi d'agréger les sources d'exposition en tenant compte de la variabilité et de l'incertitude ((Vanacker, Quindroit, et al. 2020), module du logiciel RSEXPo). Elle combine **aussi les données d'expositions externes agrégées et les données d'exposition interne** pour améliorer l'évaluation de l'exposition globale à des substances chimiques (Béchaux, Crépet, and Cléménçon 2014; Béchaux, Bodin, et al. 2014; Béchaux, Zeilmaker, et al. 2014).

- **Recueille, organise en base de données et modélise les facteurs d'exposition** destinés aux évaluations des risques sanitaires de la population française (travailleurs et populations sensibles compris). Les facteurs d'exposition actuellement étudiés sont : le poids corporel, le débit respiratoire et le groupe des budget espace-temps-activités (BETA) (Canu et al. 2021). Les facteurs d'exposition sont aussi recueillis dans le cadre des travaux en lien avec les modèles de calcul d'exposition du logiciel Consexpo⁵⁰, notamment pour les jouets.
- **Met en place des études** menées en collaboration avec Santé Publique France comme par exemple PestiRiv sur les mesures environnementales et biosourcées incluant des données géospatiales afin de reconstruire les voies et sources d'exposition des personnes vivant en zone viticole (PestiRiv⁵¹) ou la future étude couplant l'enquête sur les consommations alimentaires INCA4 et l'étude de biosurveillance ESTEBAN⁵². L'Anses étudie aussi les **comportements spécifiques** (par exemple la saisine sur l'auto-consommation alimentaire) ou encore les **contaminations locales** avec l'étude ChlorExpo sur les contaminations des aliments au chlordécone aux Antilles.

De plus, le projet LILAS ((Olivier Laurent et al. 2022)), qui a rassemblé des agents de l'Anses, l'IRSN et l'INRAE, organisé sous la forme d'un **living lab**, visait, en amont de la mise en œuvre de futurs projets de recherche participative sur les multi-expositions environnementales à : 1) favoriser la bonne compréhension commune de problématiques et méthodes de recherche en santé-environnement, ainsi que leurs forces et limites, et 2) à identifier les bénéfices et points de vigilance liés à **l'introduction de dimensions participatives** dans ces recherches. Cette démarche peut être appliquée aux études d'évaluation des expositions, des risques sanitaires, épidémiologiques, expérimentales, portant sur la santé des écosystèmes, etc.

4.4.3 Recommandations à court terme (2023-2025)

A court terme, **lors de la mise en place des saisines**, il est proposé que l'Anses **se questionne sur les différentes sources et voies d'exposition** possibles. Il s'agira alors pour chaque substance faisant l'objet d'une évaluation des risques, de :

- **Identifier ses sources et voies d'exposition principales** lors de la formulation du problème, puis **d'évaluer la nécessité d'agréger** les différentes sources et voies en proposant des critères de décision et si nécessaire, organiser la réalisation transversale de la saisine en répartissant le travail entre les différentes unités concernées et en nommant une unité pilote.
- **Emettre des alertes dans les avis** pour attirer l'attention sur les autres sources et voies pouvant contribuer à l'exposition. Lors de l'analyse des résultats des études de l'alimentation totale (EAT), il pourra également être vérifié que les substances dites non préoccupantes ne sont pas associées à d'autres sources d'exposition majeures.
- **Intégrer les différentes sources d'exposition** notamment dans le cadre du projet PARC où expositions professionnelles et expositions issues de la vie courante seront combinées.

⁵⁰ <https://www.rivm.nl/en/consexpo>

⁵¹ <https://www.anses.fr/fr/content/pestiriv-une-%C3%A9tude-sur-l%E2%80%99exposition-aux-pesticides-des-personnes-vivant-en-zone-viticole>

⁵² Etude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition

Ainsi, l'ensemble de ces éléments permettront à l'Anses de commencer à **recenser les substances** chimiques pour lesquelles il est nécessaire de proposer des évaluations multi-sources et multi-voies et les données associées. Ce recensement qui pourra être formalisé dans **une base de données dédiée** permettra de gagner du temps lors de la phase de formulation du problème pour les évaluations futures.

4.4.4 Recommandations à moyen terme (2026-2029)

A moyen terme, il est conseillé que l'Anses **organise les données, méthodes et outils nécessaires** à la réalisation d'évaluation du risque multi-sources et multi-voies.

En ce qui concerne les **données**, il est conseillé de **renforcer leur collecte, leur organisation et leur accessibilité** afin de faciliter la prise en compte des différentes sources et voies d'exposition. En particulier, il est important de :

- **Consolider l'organisation selon les principes FAIR** des bases de données recensant les différentes sources et voies d'exposition en s'appuyant sur des ontologies européennes décrivant les milieux et les modalités de transfert (ex : des plantes à l'alimentation animale ; de l'animal et des plantes à l'alimentation humaine ; des articles de consommation aux consommateurs).
- **Produire et/ou rassembler des données** sur les facteurs d'exposition, les concentrations dans les différents milieux, les paramètres de bioaccumulation et les taux de transfert du sol à la plante ou à l'eau de consommation ou encore le transfert des articles (jeux, vêtements, canapés) par contact cutané, succions ou par inhalation, et le transfert de l'alimentation animale à la denrée consommable pour l'humain, etc.
- Continuer à investiguer **les comportements** (végétarismes, forts consommateurs, addictions, etc.) **et les populations sensibles** (femmes enceintes, enfants etc.), les contaminations locales, et intégrer les aspects sociaux et culturels dans les études.
- Etudier la faisabilité **de développer de grandes enquêtes combinant plusieurs sources d'exposition** en association avec des études de biosurveillance pour créer un observatoire des consommations et comportements.

En ce qui concerne les **méthodes et outils**, il est recommandé de **renforcer leur développement** et de les **rendre opérationnels** en proposant des outils faciles d'utilisation. Par exemple, il s'agira de :

- Continuer à travailler les **algorithmes de combinaisons de données**, les calculs d'exposition des différentes sources et voies, les différentes voies des modèles PBPK, et de les intégrer dans le logiciel RSEXPO.
- Améliorer **l'interopérabilité entre les logiciels européens** portant sur différentes sources et populations notamment dans le cadre des travaux du partenariat PARC.
- Investiguer les démarches de **combinaison des approches AEP (Aggregate Exposure Pathway), ADME (Absorption, Distribution, Métabolisme et Excrétion) et AOP** afin de proposer un schéma complet des expositions et des effets et ainsi aider à la gestion des risques associées (Clewell et al. 2020).

Afin d'intégrer ces problématiques de manière systémique, il est conseillé de **proposer des évaluations des risques multi-sources et multi-voies** quand cela est nécessaire et réalisable. Dans ces évaluations, il s'agira de travailler à :

- **Identifier les sources et voies majeures** contribuant à l'exposition totale pour différents centiles (médiane, 95^{ème} et 97,5^{ème}) de la population.
- **Inclure, pour la population générale, les expositions professionnelles** ou au minimum alerter sur ces sources additionnelles d'exposition.
- **Inclure, pour les expositions professionnelles, les sources et voies d'expositions de la vie quotidienne** quand les expositions associées sont susceptibles de contribuer significativement au risque. Le projet PARC travaillera sur ce sujet en proposant des exemples concrets pour certaines substances.

4.4.5 Recommandations à long terme (2030 et plus)

A long terme, afin de répondre aux enjeux évoqués dans le chapitre 4.4.1, il est recommandé que l'Anses soit en capacité de :

- **Produire des évaluations des risques multi-sources et multi-voies de manière systématisée.**
- Développer, selon la faisabilité (cf. chapitre 4.4.3) et les coûts associés, **des grandes enquêtes prenant en compte plusieurs sources d'exposition** construites en cohérence avec les études de biosurveillance, par exemple, élargir la future étude INCA 4 - ESTEBAN à d'autres sources d'exposition que l'alimentation.

4.5 Évaluation dynamique des expositions

4.5.1 Contexte et identification des enjeux

Le concept d'exposome intègre l'évolution des expositions au cours du temps et les inégalités vis-à-vis des expositions environnementales. Il peut s'agir d'inégalités au cours de la vie avec des fenêtres de sensibilité accrues comme lors de la période foetale ou des premières années de vie. Il peut également s'agir d'inégalités spatiales pour des populations résidant dans des sites hautement contaminés soit naturellement (fond géochimique élevé en arsenic, uranium, cadmium, amiante, radon), soit suite à des catastrophes naturelles, soit en lien avec les activités anthropiques (mercure dans les îles Féroé ou le long des fleuves de Guyane, sites et sols pollués, Tchernobyl, etc.). Il peut aussi s'agir d'inégalités sociales conduisant à des niveaux d'exposition plus élevés à certaines substances ou qui, à niveau d'exposition équivalent, engendrent un impact plus important sur la santé.

4.5.1.1 Evaluation temporelle des expositions

Au cours de sa vie, l'être humain est exposé à différentes substances chimiques et biologiques dont les niveaux d'exposition fluctuent en fonction de ses activités (physiques/loisirs/travail/vie à domicile), de son environnement de vie (rural/urbain), du contexte social dans lequel il évolue ainsi qu'en fonction de ses habitudes de consommation (alimentation, objets, jouets, habits, meubles, produits d'entretiens), d'hygiène etc. Les activités, l'environnement et les consommations d'un individu évoluent également avec le temps. Les paramètres physiques,

physiologiques et endogènes (métabolisme, microbiote, etc.) se modifient aussi avec l'âge de l'individu, associé à des fenêtres de sensibilité accrue comme durant la période fœtale, les premières années de vie ou encore la puberté. Les différents agents rencontrés vont soit s'éliminer rapidement s'ils ont une demi-vie courte, soit s'accumuler au cours du temps s'ils ont une demi-vie longue. Les doses internes sont donc variables d'un individu à l'autre et d'un agent à l'autre, et peuvent engendrer des effets sur la santé à plus ou moins long terme.

Par conséquent, l'évaluation et la gestion des risques doit tenir compte de l'ensemble de ces fluctuations au cours du temps et s'adapter à la diversité des individus, en tenant compte des déterminants sociodémographiques de l'exposition. Pour cela, il est nécessaire de proposer une modélisation temporelle de l'exposition ainsi que de nouveaux indices de risque afin de refléter la variété des expositions survenant au cours d'une vie, l'occurrence et la durée des expositions, la sensibilité de la période de vie etc. (Verger, Tressou, and Cléménçon 2007; Béchaux, Zeilmaker, et al. 2014). Or, aujourd'hui, bien que le temps soit intégré en proposant par exemple des VTR fondées sur une exposition chronique vie entière, la dose d'exposition reste majoritairement considérée comme constante au cours du temps.

Pour estimer l'exposition tout au long de la vie, il est possible d'utiliser les données d'exposition interne, reflet de l'accumulation dans le temps de toutes les sources d'exposition ou de recourir à un modèle de toxicocinétique (TK) et aux données d'exposition externe. Les modèles TK peuvent être définis comme des « descriptions mathématiques simulant la relation entre le niveau d'exposition externe et la concentration chimique dans les matrices biologiques au fil du temps » (International Programme on Chemical Safety and Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals 2010). Les modèles TK décrivent le processus ADME, correspondant à l'absorption, la distribution dans l'organisme, le métabolisme et l'excrétion des substances chimiques et de leurs métabolites. Ainsi, ils permettent de simuler les expositions dans le temps, soit en partant d'événements d'exposition externe survenant au cours de la vie et en simulant les doses internes, soit par la reconstruction de l'exposition à partir des données mesurées dans les matrices biologiques.

L'intérêt de ces modèles est qu'ils permettent aussi de combiner les deux types de données - données d'exposition externe et données d'exposition interne - pour produire une estimation affinée de l'exposition. En effet, les données d'exposition interne et externe sont des variables proxy apportant des informations utiles mais différentes pour estimer l'exposition réelle, qui elle est inconnue. Ainsi, pour les substances à demi-vie longue, les données issues de mesures réalisées dans des matrices biologiques informent sur l'exposition passée, tandis que les données d'exposition externe constituent une estimation de l'exposition à un instant t . Par exemple, dans (Béchaux, Crépet, and Cléménçon 2014) et (Béchaux, Bodin, et al. 2014), des données de biosurveillance ont été utilisées pour corriger l'exposition au cadmium estimée à partir des données d'exposition externe, permettant ainsi de modéliser les expositions dans le temps.

Outre la caractérisation des fenêtres d'exposition particulières, la modélisation dynamique de l'exposition constitue un outil intéressant pour la gestion du risque. Elle permet d'évaluer l'impact des mesures de gestion sur le long terme, en prédisant les changements de la dose d'exposition interne après par exemple une diminution des niveaux de contamination dans les différentes sources, ou une interdiction de la substance. Elle permet aussi par exemple d'estimer le temps nécessaire pour que le risque que l'exposition dépasse la valeur toxicologique de référence devienne nul, suite à une nouvelle mesure de gestion.

Pour ce qui concerne les pathogènes microbiens, on constate une forte variabilité intraspécifique concernant la virulence ou la persistance dans les réservoirs. La connaissance

de cette diversité est importante pour l'attribution des sources et l'appréciation des risques (Anses 2017a; EFSA Panel on Biological Hazards et al. 2019). Le caractère dynamique de cette diversité peut s'observer au travers de nombreux exemples montrant des évolutions temporelles importantes de souches présentant un profil de virulence ou d'antibiorésistance particulier (Ingle et al. 2021; Moura et al. 2021), ainsi que l'émergence de nouveaux agents pathogènes (Becker et al. 2019; Brooks et al. 2021). La surveillance de la diversité intraspécifique et des nouveaux agents est aussi au cœur des préoccupations des acteurs de la thématique « One Health » (Bordier et al. 2020). La caractérisation fine de la diversité est aujourd'hui facilitée par les méthodes de séquençage des souches (EFSA Panel on Biological Hazards et al. 2019). La mise en relation des différents systèmes de surveillance reste toutefois difficile, ce qui limite la sensibilité et la rapidité de détection des changements dans le temps (Koch et al. 2020).

Les pratiques des consommateurs jouent un rôle clef dans la maîtrise des agents microbiologiques transmis par les aliments. Le non-respect des dates de péremption, la cuisson insuffisante et les mauvaises pratiques d'hygiène dans la cuisine des consommateurs expliquent plus de 70% du fardeau des maladies transmises par les aliments (Augustin et al. 2020). Les pratiques des consommateurs sont recensées par l'Anses dans les études INCA (Dubuisson et al. 2019). Le comportement des consommateurs peut évoluer fortement au cours du temps du fait de facteurs extérieurs (crise de la Covid-19 (Janssen et al. 2021), l'apparition de nouveaux aliments, de nouvelles pratiques de consommation). Il peut également dépendre de facteurs plus personnels comme la catégorie socio-professionnelle ou de la volonté de réduction du gaspillage (Guillier, Duret, et al. 2016). L'analyse de ces facteurs permet de définir différentes stratégies de communication dans le cadre de la prévention des risques microbiologiques liés aux aliments (Anses 2015b).

Ainsi, les enjeux en matière de modélisation dynamique des expositions sont de :

- **Modéliser dans le temps l'évolution des expositions** externes et internes en tenant compte des évolutions physiologiques, des habitudes de vie des individus, ainsi que de la cinétique des substances.
- **Développer des indices de risque et des valeurs de référence** tenant compte de l'évolution dynamique de l'exposition.
- **Identifier les fenêtres temporelles d'exposition** pouvant conduire à un risque plus élevé.
- **Améliorer la sensibilité de détection des évolutions** de la diversité génétique des agents microbiologiques en facilitant la mise en relation des sources de données.
- **Suivre les évolutions des modes de vie, de consommation et des pratiques d'hygiène** des consommateurs.

4.5.1.2 Spatialisation de l'exposition

La prise en compte de l'exposition à des agents chimiques, biologiques et physiques provenant de processus et de voies d'exposition multiples afin de rendre compte des conséquences, immédiates ou différées, de ces contaminations, sur un individu voire sa descendance, impose de disposer de données descriptives fiables de la qualité de l'environnement (air, eau, sol, alimentation, etc.) à des échelles d'espace et de temps pertinentes. Il s'agira d'autre part de pouvoir coupler ces données avec des informations relatives à la santé de l'individu (ou population) étudié. Les aspects sociaux liés à la spatialisation de l'exposition sont traités dans le chapitre 4.5.1.3.

Par ailleurs, les processus de contamination sont complexes, avec des sources multiples sur de larges échelles géographiques. Pour évaluer l'exposition à des échelles spatiales plus

réduites et pertinentes pour les populations cibles, il est souvent nécessaire de s'appuyer sur des modèles de devenir et de transfert pour tenir compte de la variabilité spatiale et temporelle de la contamination (Caudeville et al. 2021).

Sur un plan pratique, la disponibilité des données ainsi que l'intégration d'informations variées, en termes d'échelles spatiales (de la station de mesure à l'aire géographique), de résolution spatiale, et sur des fréquences temporelles d'acquisition pouvant être très différentes (de la donnée unique à plusieurs par seconde) sont des limites majeures, susceptibles d'être sources d'incertitudes importantes pour la cartographie des expositions dans le temps et l'espace, auxquels s'ajoute la combinaison nécessaire avec les informations relatives à la mobilité des individus.

Des infrastructures françaises et européennes et des bases de données issues de programme de mesures de la qualité de l'air, des sols et de l'eau (réseau européen Norman⁵³), d'exposition (EIRENE⁵⁴, France-exposome⁵⁵), de santé (Health Data Hub⁵⁶) se développent et seront sources de données et d'outils pour la recherche et l'évaluation de l'exposition des populations.

La digitalisation et l'intégration des données géoréférencées de surveillance de la qualité des milieux (eau, air, sol) dans des Systèmes d'Information Géographiques (SIG) permet la représentation, même si le plus souvent statique, des niveaux d'exposition d'une population à l'échelle d'un territoire d'étude. Pour ce faire, diverses méthodes et outils mathématiques pour améliorer la représentativité des bases de données, en particulier d'interpolation spatiale et de géostatistiques, sont mises en œuvre pour inclure de nouvelles données, en augmenter la robustesse, et caractériser les incertitudes associées (Caudeville et al. 2021).

Dans l'objectif d'évaluer la fraction des substances chimiques susceptible d'être internalisée par les populations, des modèles d'exposition multimédia spatialisés (Caudeville et al. 2012) sont également disponibles pour prédire la distribution des substances dans différents milieux jusqu'à l'humain, avec des résolutions spatiales de l'ordre de la dizaine de kilomètres au kilomètre.

Cependant, la localisation des individus et des contaminations, et l'intensité de ces contaminations, sont variables au cours du temps. De plus, la période de la vie à laquelle se produit l'exposition, le délai d'apparition d'une maladie et la mobilité individuelle complexifient fortement l'évaluation des expositions et de leurs conséquences. Des outils mathématiques et statistiques capables d'intégrer de telles informations, dans l'espace et le temps, sont nécessaires pour calculer de manière plus robuste les expositions individuelles. Aujourd'hui en particulier, l'application de techniques de reconstruction des expositions (Space-Time Information System Technologies (STIS)) et l'utilisation des nouvelles technologies (systèmes capteurs) permettant de suivre en temps réel l'exposition des individus, ouvrent la possibilité d'estimer avec une plus grande précision l'exposition d'échantillons de la population dans l'espace et au cours du temps (Jacquez et al. 2019).

Ainsi, les enjeux en matière de spatialisation des expositions sont de :

⁵³ <https://www.norman-network.net/>

⁵⁴ <https://www.eirene-ri.eu/>

⁵⁵ <https://www.france-exposome.org/>

⁵⁶ <https://www.health-data-hub.fr/>

- **Développer** et mettre à disposition des **modèles multimédias de transfert et de devenir des contaminations aux échelles spatiales** adaptées aux populations étudiées.
- **Analyser de manière combinée les grands jeux de données d'exposition spatiale et temporelle** en utilisant des outils mathématiques, statistiques et informatiques adaptés.
- **Adapter les outils de géovisualisation** (SIG) aux données d'expositions temporelles afin de reconstituer les expositions spatiales dans le temps.
- **Intégrer les données d'exposition individuelles**, par exemple *via* des systèmes capteurs (cf. chapitre 6.3), pour une meilleure prise en compte de la variabilité spatiale et temporelle des expositions.

4.5.1.3 L'exposome social

La répartition des exposomes individuels est fortement liée à des inégalités sociales et environnementales, tant en ce qui concerne les expositions que la disponibilité de ressources favorisant la santé physique et psychique, souvent nommées « aménités environnementales » (espaces verts, zones de silence, environnement bâti de qualité, tissu social, collectifs etc.).

Les différents facteurs de risque sont particulièrement documentés dans le contexte urbain (exposome urbain) qui « inclut l'ensemble des éléments de l'environnement urbain favorables et défavorables à la santé, et ce, dès la vie *in utero* » (Robinson et al. 2018).

L'influence du statut socio-économique sur l'exposome se manifeste ici par rapport à une multitude d'expositions comme la pollution de l'air extérieur et intérieur, le bruit, l'exposition à la chaleur, les ressources ou aménités environnementales. De nombreux travaux insistent en outre sur les expositions subies au cours des périodes critiques que constituent les 1000 premiers jours de la vie et la période de conception (Deguen, Vasseur, and Kihal-Talantikite 2022). Des facteurs aussi divers que l'exposition aux particules fines (PM₁₀ et PM_{2,5}), le NO₂, le SO₂, le niveau sonore, la fumée de tabac et le cumul de pathologies différentes se trouvent notamment corrélées dans de nombreuses études avec le revenu, le niveau de formation, le chômage, le statut de femme seule ou l'appartenance à certaines minorités.

La prise en compte des caractéristiques sociales des populations dans l'évaluation des risques permettrait d'accroître la pertinence des options de gestion qui en découlent. Il a été observé que des populations socialement favorisées, peuvent subir moins de préjudice à niveaux d'exposition égaux par exemple du fait d'un accès à une meilleure offre de soins ou de dispositifs de prévention (UNICEF France 2021). Par ailleurs, même s'il existe encore peu de données, au-delà de l'impact sanitaire, l'exposome social semble pouvoir permettre d'apprécier les conséquences d'un état de santé dégradé sur la qualité de vie des individus (Deguen, Vasseur, and Kihal-Talantikite 2022).

Ainsi, les enjeux en matière de prise en compte de l'exposome social sont de :

- Proposer une approche en rapport étroit avec la question de la prévention en santé. En effet, les politiques de prévention se caractérisent souvent par une approche du type « *one size fits all* » qui ne tient pas compte des besoins et spécificités des différents groupes sociaux. Une analogie avec la médecine dite « personnalisée » ou médecine « de précision », pourrait être proposée. Cette nouvelle approche correspondrait à une « **santé publique de précision** » incluant la « **géomédecine** » et serait donc capable d'identifier des facteurs de risque associés à des territoires et

donc de cibler des groupes sociaux particuliers en fonction de leurs vulnérabilités (Sandoval et al. 2018; Perroud 2018).

- Utiliser les **développements technologiques récents associant mesures et géolocalisation, couplés à des démarches de recherches et sciences participatives**. Ces développements pourraient apporter des progrès importants à l'approche proposée en améliorant considérablement le degré de couverture des territoires, la collecte des données et le sentiment de « prise » des populations concernées. Un tel effort requiert un important travail méthodologique pour assurer la compatibilité ou la complémentarité des niveaux de précision des mesures réalisées; une moins grande précision pouvant être partiellement compensée par un degré de couverture spatiale et temporelle élargie, et la possibilité de détecter des signaux d'alertes (changement brusques des niveaux d'exposition, variations spatio-temporelles, etc.).

La Figure 16 ci-dessous résume les actions actuelles de l'Anses concernant l'évaluation dynamique des expositions et les recommandations du GT pour le futur.

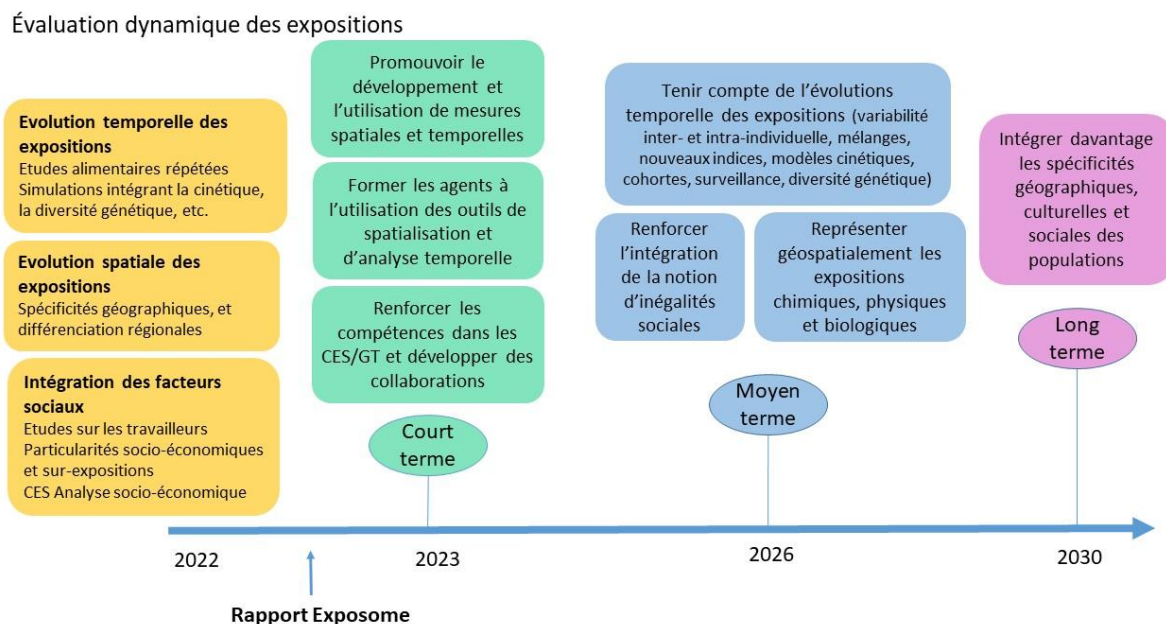


Figure 16 : Recommandations concernant l'évaluation dynamique des expositions.

4.5.2 Ce que fait déjà l'Anses

En ce qui concerne la dimension temporelle, l'Anses étudie au moyen d'enquêtes transversales répétées dans le temps, **l'évolution des consommations alimentaires (INCA1,2,3) et des expositions associées (EATi, EAT1, 2)**. Elle cherche aussi à caractériser l'impact sur la santé de mesures de gestion sur le long terme, comme les modifications des comportements alimentaires ou du mode de préparation des aliments, par exemple dans le cadre de la contamination de la nourriture par le chlordécone aux Antilles (ChlorExpo). La future étude couplant l'enquête sur les consommations alimentaires INCA 4 et l'étude de biosurveillance ESTEBAN sera menée en continu, ce qui permettra de faciliter l'étude des expositions internes et des consommations alimentaires dans le temps. Des travaux de

recherche sont également menés pour **simuler l'évolution des expositions dans le temps** en intégrant la cinétique des substances, les changements physiologiques et biochimiques, ainsi que des habitudes de consommation au cours de la vie (Béchaux, Zeilmaker, et al. 2014; Pruvost-Couvreur 2020). L'Anses contribue aussi aux projets EFSA sur le développement d'une plateforme pour **les modèles TK** de différentes espèces (animaux de laboratoires et de rente) dont l'humain. L'Anses participe aussi à la surveillance de **l'évolution dans le temps de la diversité génétique des agents microbiologiques** dans le cadre de ses activités de référence (par exemple le Réseau Salmonella, ou l'UMT Fastypers) et au travers de projets de recherches (exemple le projet de recherche ANR ClostAbat (Clostridium), l'EJP OH (European Joint Programme One Health) ListAdapt (L. monocytogenes) ou l'EJP OH ADONIS⁵⁷ (Salmonella)).

En ce qui concerne l'évaluation spatiale de l'exposition, l'Anses prend en compte les **différences régionales et socio-économiques** des consommations et contaminations alimentaires dans les études INCA et EAT. Elle étudie aussi **les spécificités géographiques en menant des études ciblées**, comme par exemple l'étude des expositions des grands consommateurs de poissons vivant majoritairement près des côtes (CALIPSO⁵⁸, CONSOMER⁵⁹) (Leblanc et al. 2006; Arnich et al. 2020, 202; Lunghi et al. 2022; Anses 2019f), l'étude des expositions des populations Antillaises (Kannari (Anses 2017f) et Chloexpo (Anses 2021m)).

L'Anses coordonne aussi des **études spécifiques pour les populations vivant sur des sites et sols pollués** à la suite : i) d'activités agricoles (Anses 2019b; 2021i), ii) d'activités industrielles (Anses 2021a) et iii) lors d'accidents (Anses 2019c).

Dans le cadre du programme européen HBM4EU, l'Anses a participé à **l'étude des différences géographiques et temporelles des expositions de la population européenne** à différentes familles chimiques (PFAS, retardateurs de flammes, métaux, bisphénols, etc.). En ce qui concerne, le bruit et ses effets sur la santé, l'Anses a proposé en 2013 une démarche d'évaluation des risques extra-auditifs liés aux expositions au bruit environnemental. Cette démarche est effectuée à partir d'une spatialisation des expositions sonores établies à partir de l'exploitation des cartes stratégiques de bruit issus de la Directive européenne 2002/CE/49 et des facteurs de risques identifiés. Elle mène aussi une réflexion sur l'utilisation des données issues de systèmes capteurs pour caractériser l'exposition individuelle aux polluants de l'air et évaluer les risques en résultant.

Ces dernières années, plusieurs expertises de l'Anses en évaluation des risques ont inclus **l'analyse de données issues de travaux en sciences humaines et sociales** (sociologie, psychologie, géographie...). Les études menées sur les travailleurs des égouts (Anses 2016b) et les travailleurs de la gestion des déchets (Anses 2019g) se sont par exemple intéressées aux facteurs de souffrance accrue au travail, notamment l'exercice d'un métier peu valorisé socialement, commun à ces deux activités. L'expertise sur l'exposition de la population générale aux moisissures présentes dans les logements (Anses, 2016c) aborde le risque de surexposition lié aux caractéristiques socio-économiques des individus. D'autres expertises abordent l'exposition de la population au travers d'une analyse de filières en mettant en avant les processus de production qui conduisent à la mise sur le marché des substances, comme par exemple les nanomatériaux. Tant les demandes croissantes adressées à l'Anses dans le

⁵⁷ Assessing Determinants of the Non-Decreasing Incidence of Salmonella

⁵⁸ Consommations ALimentaires de produits de la mer et Imprégnation aux éléments traces, PolluantS et Oméga 3

⁵⁹ CONsommation sur les produits de la MER : enquête internet auprès de 2,500 consommateurs en zone côtière (2016-2017)

champ des sciences économiques depuis plusieurs années que la nécessité de se doter d'une expertise robuste sur ce champ ont conduit l'agence à se doter d'un CES **Analyse socio-économique** (ASE) depuis janvier 2022. Au-delà du suivi des expertises relevant de son champ de compétence, ce collectif visera à capitaliser et structurer les méthodologies associées à l'analyse des déterminants socio-économiques des situations à risque (pouvant moduler les expositions ou les effets), la valorisation économique d'un fardeau (sanitaire, environnemental ou organisationnel), ou encore l'évaluation d'options de gestion (Anses, L'analyse socio-économique dans l'expertise). Ces dimensions (principalement l'analyse des déterminants socio-économiques d'exposition ou d'effet) peuvent trouver un écho dans la structuration de l'exposome sociale.

4.5.3 Recommandations à court terme (2023-2025)

Afin d'être en mesure de proposer des évaluations dynamiques des expositions, il est proposé à court terme de **promouvoir le développement et l'utilisation de mesures spatiales et temporelles** pour mieux caractériser les inégalités sociales des expositions. Pour cela, il s'agira de **former les agents à l'utilisation des outils de spatialisation et d'analyse temporelle** des expositions et de **développer des collaborations** avec des instituts ou des équipes de recherche qui développent et proposent ces outils. L'implication **d'experts du domaine, en renforçant les compétences en sociologie, épidémiologie sociale, géographie, démographie et anthropologie** dans les GT/CES permettrait une meilleure prise en compte des dynamiques d'exposition. Concernant plus spécifiquement l'étude de la diversité génétique dans le temps des agents microbiologiques dans l'environnement, les filières et les souches isolées à partir de patients atteints, les enseignements issus des projets de l'EJP OH permettront d'identifier les points de surveillance.

4.5.4 Recommandations à moyen terme (2026-2029)

A moyen terme, le GT exposome propose de renforcer les développements méthodologiques permettant **de tenir compte de l'évolution temporelle des expositions**. En particulier il est nécessaire de :

- Affiner la prise en compte de la **variabilité inter-individuelle et intra-individuelle au cours du temps** en intégrant les changements physiologiques, biochimiques et les habitudes de consommation.
- Etudier **l'évolution de la composition des mélanges** dans le temps.
- Élaborer de **nouveaux indices d'exposition** qui reflètent la variété des expositions survenant au cours d'une vie, l'occurrence et la durée des expositions, ainsi que la sensibilité de la période de vie.
- Renforcer le développement de **modèles de cinétique des agents chimiques et biologiques** dans les organismes vivants et dans l'environnement.
- Mener **des études de cohortes** sur les habitudes de consommation et de vie, la surveillance des expositions et des effets sur la santé en tenant compte des déterminants socio-culturels afin d'analyser les changements et effets tout au long de la vie.
- Déployer la **surveillance intégrée de la diversité génétique** des agents microbiologiques dans l'environnement, les filières, et les cas d'infection humaine.

Le GT considère aussi l'intérêt de proposer des **représentations géospatiales des expositions chimiques, physiques et biologiques** en fonction des caractéristiques géochimiques des sols, des pratiques culturelles, des sites pollués, des zones géographiques (côtes, îles, urbain/rural) afin de permettre d'identifier des populations potentiellement surexposées, ainsi que de proposer des mesures de gestions adaptées, en associant les représentations géospatiales avec les inégalités sociales.

Concernant l'exposome social, il s'agira de renforcer l'intégration dans les expertises de la notion d'inégalités sociales et d'étudier son lien avec la santé. Le GT propose aussi de poursuivre les démarches de réflexion entamées par l'Agence, et de mise en œuvre expérimentales **de recherches et sciences participatives** sur certains territoires dans le cadre de collaborations engagées (INRAE, Muséum National d'Histoire Naturelle, Inserm, IRSN, etc.).

L'ensemble de ces propositions pourront être appliquées à **des substances préoccupantes** afin de pouvoir tester la plus-value apportée en considérant les dimensions temporelle, spatiale et sociale dans la gestion des risques.

4.5.5 Recommandations à long terme (2030 et plus)

Les évaluations des expositions et les mesures de gestion pourraient être repensées en **intégrant davantage les spécificités géographiques, culturelles et sociales des populations** en les impliquant plus fortement. Cette participation accrue pourrait être favorisée par des **synergies entre les actions conduites par l'Agence et d'autres opérateurs** comme les ARS (Agence Régionale de Santé) en lien avec les collectivités locales, ainsi que certaines parties prenantes (ONG, associations) ancrées sur les territoires concernés. Par exemple, dans le domaine de la pollution de l'air, le déploiement beaucoup plus large de réseaux de systèmes capteurs sur les territoires, dans une dynamique de recherches et sciences participatives, est susceptible de renforcer le sentiment de prise et la confiance des populations, ainsi que la robustesse sociale des décisions politiques de gestion des risques.

4.6 Établissement de valeurs de référence

4.6.1 Contexte et identification des enjeux

Afin de caractériser le lien entre une exposition à une substance chimique et l'occurrence d'un effet néfaste, plusieurs types de valeurs de référence (VR) existent. Différents organismes nationaux, européens ou internationaux élaborent des VR. Même si la terminologie diffère, les différents organismes suivent globalement la même méthodologie afin de construire ces VR. En France, l'Anses est l'organisme de référence construisant des VR fondées exclusivement sur des critères sanitaires (Anses 2022j). A partir de certaines VR élaborées par l'Anses (VTR, VGAI, VLEP etc.), des valeurs de gestion sont proposées après prises en compte de considérations socio-économiques, et reprises dans la réglementation française.

En population générale, on distingue les valeurs toxicologiques de référence (VTR) qui sont des indices toxicologiques permettant d'établir une relation entre une dose et un effet (toxique à seuil d'effet) ou entre une dose et une probabilité d'effet (toxique sans seuil d'effet) (Anses 2017g). Elles sont utilisées pour évaluer les risques potentiels en les comparant aux niveaux d'exposition, et aider aux choix de mesures de gestion pour préserver la santé de la population.

Elles peuvent également être utilisées pour l'élaboration de valeurs guide (VGS EDCH et VGAI). Les valeurs guides sanitaires (VGS EDCH) dans les eaux destinées à la consommation humaine (EDCH) déterminées par l'Anses, correspondent à la concentration maximale d'une substance dans les EDCH associée à un risque sanitaire considéré comme acceptable pour l'ensemble de la population, en supposant qu'elle consomme cette eau pendant la totalité de sa vie et en tenant compte des variations de sensibilité éventuelles aux différents stades de la vie. Les VGAI sont des valeurs numériques associées à un temps d'exposition correspondant à une concentration dans l'air d'une substance chimique en dessous de laquelle aucun effet sanitaire ou aucune nuisance ayant un retentissement sur la santé (dans le cas de composés odorants) ne sont en principe attendus pour la population générale (Anses 2016d).

En milieux professionnels, les VLEP et valeurs limites biologiques (VLB) sont utilisées pour protéger la santé des travailleurs (Anses 2017c). Les VLEP recommandées par l'Anses sont des niveaux de concentration en polluants dans l'atmosphère des lieux de travail à ne pas dépasser sur une période de référence déterminée et en deçà desquels le risque d'altération de la santé est négligeable. Elles sont déterminées à partir des connaissances scientifiques les plus récentes. Même si des modifications physiologiques réversibles sont parfois tolérées, aucune atteinte organique ou fonctionnelle de caractère irréversible ou prolongée n'est admise à ce niveau d'exposition pour la grande majorité des travailleurs. Ces niveaux de concentration sont déterminés en considérant que la population exposée (les travailleurs comprenant les femmes enceintes) est une population qui ne comprend ni enfants, ni personnes âgées. Les valeurs biologiques (VLB, Valeurs Biologiques de Référence (VBR)) sont utilisées pour la surveillance biologique des expositions professionnelles. Une VLB correspond à la valeur limite pour les indicateurs biologiques⁶⁰ jugés pertinents. Tout comme la VLEP-8h⁶¹, elle vise à protéger des effets néfastes liés à l'exposition à moyen et long terme, les travailleurs exposés à l'agent chimique considéré, régulièrement et pendant la durée d'une vie de travail. Les VBR correspondent à des concentrations retrouvées dans une population générale dont les caractéristiques sont proches de celles de la population française ou dans une population de témoins non professionnellement exposés à la substance étudiée. Ces valeurs ne peuvent pas être considérées comme protectrices de l'apparition d'effets sanitaires ; elles permettent seulement une comparaison avec les concentrations d'indicateurs biologiques d'exposition et/ou d'effet mesurés chez des professionnels exposés.

De manière générale, les VR sont spécifiques d'une substance, d'une durée, d'une voie d'exposition et s'appliquent à l'ensemble de la population étudiée (population générale ou travailleurs). Elles sont fondées sur l'effet critique, retenu parmi les effets néfastes jugés pertinents, et qui correspond à l'effet néfaste apparaissant à la plus faible dose chez la population la plus sensible (Anses 2017g). En effet, quand cela se justifie, il peut être nécessaire d'identifier au sein de la population d'étude, des sous-populations avec des sensibilités plus importantes à certaines substances comme par exemple les enfants ou les femmes enceintes et de les prendre en compte pour établir la VR.

Ainsi, les enjeux identifiés en matière d'établissement de valeurs de référence sont de :

- **Développer des VR**, et leurs méthodes de construction, **tenant compte des composantes de l'exposome** comme les mélanges et la variété des voies

⁶⁰ IBE : substance mère ou un de ses métabolites dosé(e) dans un milieu biologique, et dont la variation est associée à l'exposition à l'agent

⁶¹ Niveau de concentration en polluants dans l'atmosphère des lieux de travail à ne pas dépasser sur une période de 8h

d'exposition, et fonder davantage les VR sur des doses internes obtenues à partir des données issues de mesures réalisées dans des matrices biologiques.

- **Systematiser la prise en compte des populations sensibles** (foetus, enfants, femmes enceintes), en intégrant des populations moins considérées jusqu'à présent comme les personnes âgées, personnes avec des maladies chroniques (diabète, immunodéprimés, hypo-hyperthyroïdie, maladies respiratoires et cardiovasculaires, etc.), en surpoids, présentant une obésité, utilisant des contraceptifs, ou présentant un contexte infectieux, etc.
- **Renforcer la combinaison de données de nature différente** : données *in silico*, *in vitro*, *in vivo* et épidémiologiques pour déterminer le lien entre l'exposition et l'effet et pour établir les VR.
- **Renforcer, lors de l'élaboration des VR, la prise en compte des effets spécifiques** tels que par exemple :
 - La perturbation endocrinienne lors des fenêtres d'exposition sensibles.
 - Les effets précoces comme cela a été récemment proposé par l'EFSA pour le bisphénol A (EFSA 2022) et par l'Anses pour les perchlorates (Anses 2021b; 2022a).
 - La sensibilisation respiratoire et cutanée.
- **Utiliser l'approche probabiliste** pour intégrer la variabilité inter et intra individuelle et l'incertitude.
- **Utiliser des méta-analyses** pour intégrer plusieurs études.

Établissement de valeurs de référence (VR)

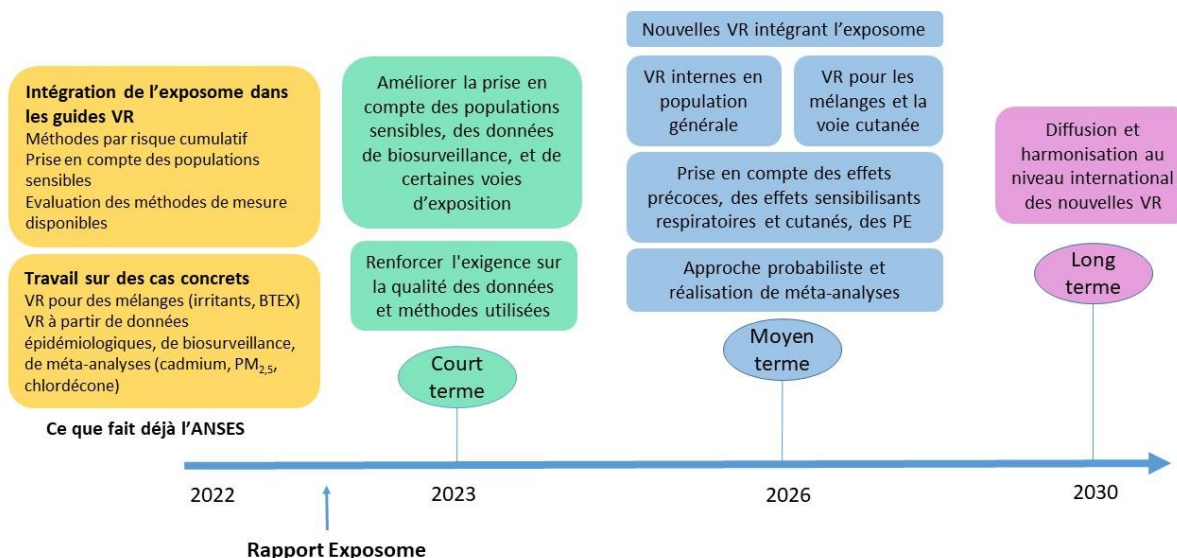


Figure 17 : Recommandations concernant l'établissement de valeurs de référence.

4.6.2 Ce que fait déjà l'Anses

L'Anses intègre déjà certaines composantes de l'exposome pour établir les VR :

En proposant, dans ses guides VR, des approches qui :

- **Utilisent des méthodes par risque cumulatif** reposant sur l'utilisation de table de survie qui consiste à soustraire le risque cumulé vie entière de la population exposée à celui de la population non exposée (ex. $PM_{2,5}$ ⁶² (Anses 2022i)).
- **Prennent en compte les populations sensibles.** Cette question est développée dans le chapitre 6.2.
- **Évaluent les méthodes de mesure disponibles** afin de recommander la ou les méthodes les plus appropriées pour mesurer les niveaux d'exposition sur le lieu de travail ou dans l'air intérieur afin de les comparer à une VLEP ou une VGAI (Anses 2020i).

En travaillant directement sur des **cas concrets** comme :

- **Le développement d'une démarche pour établir des VR pour des mélanges** avec une application à un mélange d'irritants dans l'air (VGAI) et au mélange BTEX (benzène, toluène, éthylbenzène, xylènes) (VTR) (Anses 2022d).
- **L'utilisation de données épidémiologiques** pour établir des VR pour différentes substances (cadmium (Anses 2017e), diisocyanate de toluène (Anses 2020e) ou les particules dans l'air ambiant ($PM_{2,5}$ - (Anses 2022i)).
- **L'utilisation de méta-analyses** sur des données épidémiologiques dans le cas par exemple des particules dans l'air ambiant ($PM_{2,5}$) (Anses 2022i).
- **L'utilisation des données issues de mesures réalisées dans des matrices biologiques** pour proposer des VR internes (ex VTR interne pour le cadmium (Anses 2017e) ou la chlordécone (Anses 2021i), évaluation des indicateurs biologiques d'exposition en vue de la recommandation de valeurs biologiques en milieu professionnel pour le trichloroéthylène (Anses 2021g), le 2-méthoxy-1-propanol (Anses 2021f).

4.6.3 Recommandations à court terme (2023-2025)

A court terme, il est recommandé de continuer les réflexions menées au sein des GT et CES et d'en initier de nouvelles au travers d'exemples pour :

- **Améliorer la prise en compte** des :
 - **Populations sensibles** en intégrant des populations moins considérées jusqu'à présent (cf. chapitre 6.2).
 - **Données issues de mesures réalisées dans des matrices biologiques** pour définir des VTR internes.
 - **Certaines voies d'exposition** pour la population générale en proposant par exemple des VTR pour la voie cutanée et des valeurs guides pour les poussières intérieures (VGPI).
- **Renforcer l'exigence sur la qualité des données et méthodes utilisées** pour la construction des VR afin de limiter le cumul des incertitudes en :
 - **Évaluant les méthodes de mesure disponibles** afin de recommander la ou les méthodes les plus appropriées pour mesurer les concentrations d'indicateurs biologiques de l'exposition à des substances chimiques afin de les comparer à des valeurs biologiques (VLB ou VBR ou VTR interne).

⁶² Particules de l'air ambiant avec un diamètre aérodynamique <2,5 µm.

- **Combinant données** *in silico*, *in vitro*, *in vivo* et épidémiologiques.
- **Utilisant l'approche probabiliste** pour modéliser les facteurs d'incertitude.
- **Utilisant les données Toxicocinétique/Toxicodynamique (TK/TD)** pour modéliser le facteur d'incertitude interindividuel.

4.6.4 Recommandations à moyen terme (2026-2029)

De manière générale, à moyen terme, il est proposé d'**élaborer des méthodes permettant de proposer de nouvelles VR intégrant les composantes de l'exposome** en s'appuyant sur les exemples traités à court terme et sur la littérature scientifique. Ces nouvelles valeurs seront accompagnées d'un **travail sur leur utilisation et leur interprétation** par les collectifs d'experts et les gestionnaires. Ainsi, ces méthodes permettront de renforcer la prise en compte des co-expositions *via* différentes voies et des effets spécifiques en :

- Développant des VR pour les mélanges pénétrant par une même voie d'exposition.
- Développant des VTR pour la voie cutanée.
- Proposant des VR internes, en particulier pour la population générale.
- Tenant compte des effets de perturbation endocrinienne, en particulier lors des fenêtres d'exposition sensibles.
- Tenant compte des effets sensibilisants respiratoires et cutanés.
- Menant une réflexion sur l'impact de la prise en compte des effets précoces dans la construction des VR et leur utilisation.

Ces méthodes pourront s'appuyer sur l'**approche probabiliste et la réalisation de méta-analyses** pour intégrer la variabilité et l'incertitude, notamment lors de la modélisation des courbes doses-réponses, et l'utilisation de facteurs d'incertitude.

4.6.5 Recommandations à long terme (2030 et plus)

A long terme, il est proposé de travailler à **la diffusion et à l'harmonisation au niveau international** des méthodes d'établissement de nouvelles VR.

4.7 Evaluation des risques et de l'impact sur la santé publique

4.7.1 Contexte et identification des enjeux

Comme détaillé dans les chapitres précédents, l'exposome implique l'identification et la prise en compte de sources multiples et leur intégration dans les évaluations des risques (cf. chapitre 4.4). Il nécessite également de considérer les effets des agents chimiques et microbiologiques en mélange (cf. chapitre 4.3), comme cela est préconisé par le plan zéro pollution et la stratégie durable sur les substances chimiques de l'Union européenne. Ces notions d'expositions multiples sont en cours d'étude à l'échelle de l'Union européenne ((Bopp et al. 2018; EFSA Scientific Committee et al. 2019; Drakvik et al. 2020). Un autre enjeu est la prise en compte des populations vulnérables qui transparait dans certaines décisions, par exemple, en ce qui concerne la présence de bisphénol A dans les biberons, mais qui demeure un défi important.

D'autres implications relatives à la prise en compte de l'exposome sont plus complexes à mettre en œuvre, mais sont néanmoins importantes pour l'évaluation des risques. Il s'agit notamment de l'interaction entre les déterminants de la santé de natures différentes (agents chimiques, biologiques, physiques, contexte psycho-social, socio-économique, et contraintes organisationnelles, etc.). Par exemple, les substances chimiques peuvent interférer avec le système immunitaire. Ces interférences peuvent avoir un impact sur la réponse à une infection selon plusieurs mécanismes : perturbation des mécanismes inflammatoires ou suppression de la réaction immunitaire vis à vis d'une infection, voire des effets multiples et complexes à différents niveaux (Estaquier, Blanc, and Coumoul 2021). De nombreuses substances (PCB et dioxines, métaux, PFOA/PFOS, pesticides) ont été associées à ces mécanismes d'immunosuppression (Dietert 2014; Ewers, Stiller-Winkler, and Idel 1982; Moore et al. 2009; Grandjean, Heilmann, Weihe, Nielsen, Mogensen, and Budtz-Jørgensen 2017; Grandjean, Heilmann, Weihe, Nielsen, Mogensen, Timmermann, et al. 2017; Di Prisco et al. 2017) et d'autres (organochlorés, HAP, particules fines, NO₂, ozone, métaux, certains plastifiants ou plastiques, etc.) sont connues pour entraîner chez l'être humain des mécanismes d'immunostimulation (Kim et al. 2012; Suzuki et al. 2020; Prata et al. 2020; Sharifinia et al. 2020). Il a également été suggéré que des perturbateurs endocriniens, en favorisant des pathologies métaboliques ou vasculaires chroniques, pourraient augmenter par exemple le risque d'une Covid-19 sévère (Wu et al. 2021; Grandjean et al. 2020). Plus généralement, la crise sanitaire de la Covid-19 a donné lieu à l'étude du lien entre l'exposome chimique et social et les formes graves de Covid-19 (Hu et al. 2021; Coker et al. 2020; Konstantinoudis et al. 2021). Un autre exemple est l'étude du rôle émergent du microbiome et en particulier des bactéries et parasites commensaux dans la survenue de cancer gastro-intestinal qui viendrait s'ajouter aux principaux facteurs de risque de ce type de cancer, à savoir la génétique, l'âge, le tabagisme, la consommation d'alcool, l'obésité, et l'exposition aux radiations et aux produits chimiques (Duijster et al. 2021).

Si l'on s'intéresse aux interactions entre facteurs psychosociaux et facteurs chimiques, il est possible de distinguer deux niveaux d'interactions. D'une part, la situation socio-économique (logements insalubres, résidence en zone polluée et pauvre en espace verts...) peut avoir une incidence sur le niveau d'exposition aux substances chimiques et conduire à des risques plus importants (cf. chapitre 4.5). D'autre part, il peut y avoir des interactions entre stress psycho-social et stress chimique au niveau des effets sur la santé. Plusieurs études épidémiologiques (Schreier et al. 2015; Tamayo y Ortiz et al. 2017) et quelques études expérimentales (Bouvier et al. 2017; Wright et al. 2017) présentent des résultats concernant les impacts de la combinaison de facteurs psychosociaux et d'expositions à des substances chimiques comme le plomb, le mercure, le bisphénol A, etc. Dans ce cadre, il est à noter que les stress psychosociaux semblent avoir des impacts sur les marqueurs épigénétiques, comme les stress chimiques (Cao-Lei et al. 2020). Ainsi, la dimension temporelle inhérente à l'exposome qui peut être intégrée en modélisant l'exposition de manière dynamique dans l'évaluation des risques (cf. chapitre 4.5), peut aussi s'étendre aux impacts intergénérationnels, plus complexes à prendre en compte mais essentiels pour mieux comprendre les risques (Nilsson, Sadler-Riggleman, and Skinner 2018).

Les interactions entre facteurs chimiques et physiques comme le soleil, la chaleur, les radiations, le bruit et leur impact sur la santé humaine et des éco-systèmes ont aussi l'objet d'études montrant par exemple une majoration des effets des substances chimiques par une exposition solaire et artificielle, cette dernière étant fortement modifiée par les récentes évolutions technologiques (Mokrzyński et al. 2021; Roberts, Alloy, and Oris 2017; Rider et al. 2014; Zhao, Liu, and Lin 2013).

Une autre composante de l'exposome est celle du bénéfice, identifié par une analyse risques/bénéfices, qui peut venir contrebalancer un risque. Ces analyses sont par exemple intéressantes dans le cas des expositions alimentaires où un aliment peut contenir à la fois une ou plusieurs substances néfastes pour l'organisme et des nutriments sources de bénéfice. Un exemple connu est celui de l'exposition au méthyl mercure *via* la consommation de poissons riches en acides gras oméga 3 (Guevel et al. 2008; V. Sirot et al. 2011). Au-delà de l'étude de l'alimentation, la prise en compte de bénéfices pourrait être conduite de manière plus globale en intégrant les habitudes de vie et le milieu environnant comme par exemple la pratique sportive, et la présence d'espaces verts.

Un autre concept largement développé en lien avec l'exposome est celui du fardeau global des maladies (Global Burden of Disease) proposé dans les années 1990 par l'OMS (Murray 1994). Le fardeau de la maladie d'une population peut être estimé par divers indicateurs comme l'espérance de vie, les taux de mortalité par cause, le nombre de cas incidents et prévalents de maladies spécifiques, les années de vie corrigées de l'incapacité (DALY) et l'autoévaluation de la santé. Le fardeau de la maladie englobe ainsi la mesure de l'impact des maladies et des facteurs de risque sur la santé physique et psychosociale de manière complète et comparable. Prolonger les évaluations des risques avec des indicateurs de fardeau de la maladie, permettrait de comparer les dommages sanitaires dus à différentes expositions et d'établir des priorités d'action en santé publique. La prise en compte des impacts sur la santé peut être couplée à une analyse économique des coûts associés, afin de mesurer les coûts et les bénéfices en matière de santé de la mise en place ou non d'options de gestion et d'aider les décideurs dans leurs choix (Ougier et al. 2021; Nedellec, Rabl, and Dab 2016).

Pour résumer, en plus des enjeux présentés dans les chapitres précédents, les enjeux suivants sont à considérer pour intégrer les composantes de l'exposome dans les évaluations des risques :

- **Intégrer les expositions multiples** pour estimer un risque global : multi-substances, multi-sources et voies d'expositions, incluant les expositions *via* le travail.
- **Prendre en compte les facteurs multiples** (chimiques, biologiques, physiques, psychosociaux et organisationnels, etc.) et leurs interactions.
- **Considérer les populations vulnérables** dans l'évaluation et la gestion du risque en incluant l'étude de l'exposome social.
- **Intégrer l'évolution des expositions** tout au long de la vie et leurs impacts potentiels sur la descendance en étudiant **les effets transgénérationnels** à l'aide de marqueurs épigénétiques.
- **Prendre en compte à la fois les risques mais aussi les bénéfices** pour des produits ou des milieux spécifiques (alimentation, lait maternel, eau, etc.) et de manière plus globale en intégrant les habitudes et l'environnement de vie.
- **Prolonger les évaluations des risques avec des indicateurs de fardeau de la maladie** pour établir des priorités d'action en santé publique.
- **Evaluer les impacts** socio-économiques des options de gestion envisagées pour réduire ou supprimer les risques sanitaires.

En ce qui concerne les enjeux liés aux expositions multiples de même nature, les expositions dynamiques et la prise en compte des populations vulnérables, les recommandations sont

détaillées dans les chapitres 4.3, 4.4, 4.5 et 4.6. Ne seront donc détaillées ici que des recommandations en lien avec les expositions multiples de nature différentes (multi-facteurs), les effets transgénérationnels, l'analyse risques/bénéfices, les impacts sur la santé et les coûts socio-économiques associés.

La Figure 18 ci-dessous résume les actions actuelles de l'Anses intégrant l'exposome dans l'évaluation des risques et les recommandations du GT pour le futur.

Évaluation du risque et de l'impact sur la santé

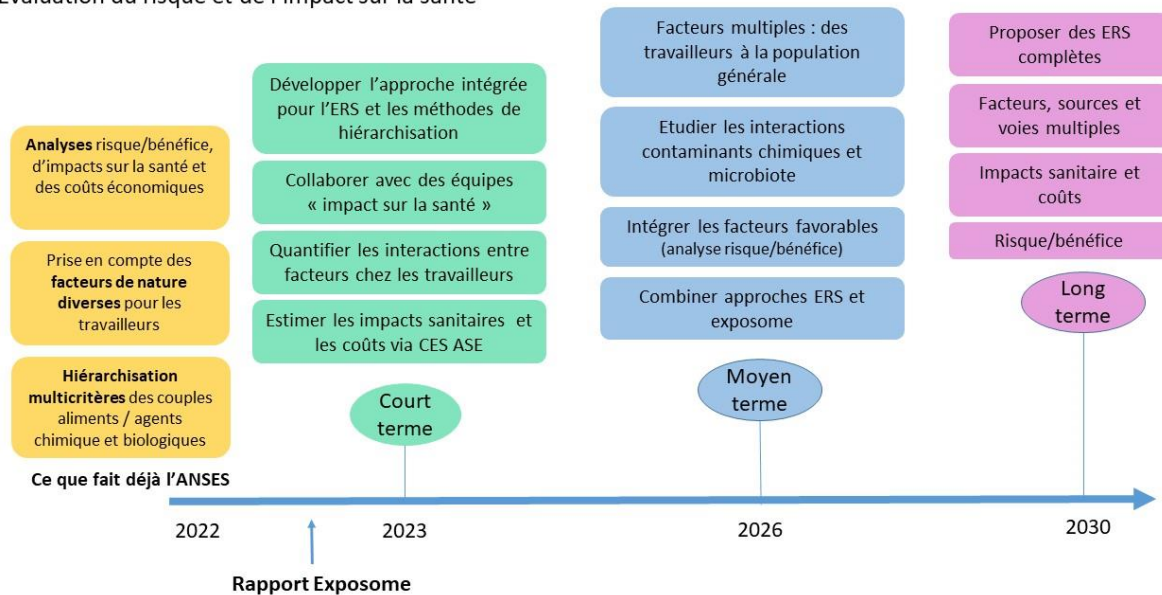


Figure 18 : Recommandations concernant l'évaluation des risques et de l'impact sur la santé.

4.7.2 Ce que fait déjà l'Anses

En santé au travail, l'Anses s'implique sur la prise en compte **des expositions multiples à des facteurs de nature diverse et des risques associés**. Par exemple, lors de l'établissement de valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP), l'attribution d'une mention « ototoxique » (ou « bruit ») est discutée afin de prendre en compte des co-expositions à des substances chimiques et au bruit en milieu de travail (Anses 2013a). L'Anses a mené, en collaboration avec SpFrance et la Dares, une étude sur les polyexpositions professionnelles qui fournit un aperçu des situations les plus courantes en ce qui concerne les cumuls d'exposition à des facteurs de différentes natures (chimiques, biologiques, physiques, organisationnelles et psycho-sociales), selon le domaine d'activité ou la famille professionnelle d'un salarié (Fourneau et al. 2021). Par ailleurs, l'Agence participe ou finance des projets de recherche sur les interactions entre les conditions d'organisation du travail et l'exposition à des bactéries, virus et champignons (projets ANR, FP7, H2020 sur la santé respiratoire des éleveurs de volailles en France), sur les interactions entre agents biologiques et substances chimiques (QAIHOSP⁶³) et sur les interactions entre des contraintes physiques et des substances chimiques (NeuroBiomecaTMS⁶⁴).

⁶³ Qualité de l'Air Intérieur dans les établissements hospitaliers

⁶⁴ Étude de l'impact de la co-exposition aux agents chimiques neurotoxiques et aux facteurs de risque physiques de troubles musculo-squelettiques sur la survenue de syndrome du canal carpien chez les travailleurs

De longue date, des travaux sur la **prise en compte des risques/bénéfices** ont été menés par l'Anses. Il s'agit notamment de mettre en balance les besoins nutritionnels et les risques associés pour optimiser les recommandations diffusées dans le cadre du Programme National Nutrition Santé (PNNS) (Anses 2016a). La consommation de poissons vecteurs de métaux et de nutriments a également fait l'objet d'une analyse bénéfique, permettant en outre de déterminer la consommation optimale (Guevel et al. 2008; V. Sirot et al. 2011; Anses 2019d).

L'Anses a récemment évalué l'**impact sanitaire** des pollens d'ambrosie en France, en estimant la prévalence de l'allergie à l'ambrosie sur l'ensemble du territoire métropolitain (Anses 2020g). Une monétarisation de cet impact a ensuite été réalisée en prenant en compte différents indicateurs des coûts de prise en charge, de perte de production et de perte de qualité de vie, mixant ainsi les approches financières et économiques ». Également, l'Anses a évalué l'efficacité du coléoptère *Ophraella communa* comme agent de lutte biologique contre les ambrosies (Anses 2015a). Les **bénéfices** pour la santé humaine et la lutte contre les espèces invasives ont été pris en compte et mis au regard des **risques** potentiels pour la santé des végétaux et pour l'environnement. Dans le cadre du programme de recherche HBM4EU, l'Anses a évalué l'**impact sur la santé et le coût économique** associé, de l'exposition au cadmium et du risque d'ostéoporose (Ougier et al. 2021).

Enfin, une **méthodologie de hiérarchisation multi-critères** des couples aliments/agents chimiques et biologiques en fonction du risque associé a récemment été proposée par l'Anses (Anses 2020h) afin d'aider les gestionnaires à prioriser les efforts de réduction des risques.

4.7.3 Recommandations à court terme (2023-2025)

A court terme, il est recommandé à l'Anses de :

- Développer **des approches intégrées pour l'évaluation des risques** afin de considérer l'ensemble des expositions multiples (mélanges, sources et voies). Le projet PARC contribuera à apporter des méthodes et outils qui seront appliqués à des cas d'étude sur des substances d'intérêt pour l'Agence (métaux, pesticides, perfluorés etc.).
- Prendre **en compte des interactions entre facteurs** (agents chimiques, biologiques, physiques, milieu socio-économique, contraintes organisationnelles, etc.) en commençant par des situations bien identifiées comme celles rencontrées dans le monde du travail (cf. chapitre 6.1 sur les travailleurs des déchets).
- Poursuivre les travaux engagés dans le cadre de la **hiérarchisation des agents biologiques et chimiques** dans les aliments pour la mise au point d'indicateurs communs du fardeau de la maladie, associés à ces agents.
- Etudier les **méthodes disponibles pour analyser les risques/bénéfices** dans le cadre des expositions alimentaires et environnementales.
- Se familiariser avec les approches **évaluant l'impact sur la santé** en renforçant les collaborations avec des équipes spécialisées (par exemple avec l'Inserm et Santé Publique France).
- Proposer des évaluations économiques des impacts sanitaires, environnementaux ou organisationnels *via* le nouveau CES **analyse socio-économique** (ASE).

4.7.4 Recommandations à moyen terme (2026-2029)

A moyen terme, pour faire évoluer l'évaluation des risques, il s'agira **d'élargir la prise en compte des interactions entre stressseurs** plutôt effectuées aujourd'hui dans le cadre des expositions au travail, à la vie quotidienne. Des approches multi-déterminants permettant de croiser les effets sanitaires en fonction des interactions entre les stressseurs (ex: numérique, nutrition, contexte social et activité physique) et du contexte social pourront être proposées. Par ailleurs, favoriser **l'analyse des relations entre les expositions et la situation sanitaire et sociale** des populations permettrait une meilleure analyse des causes des pathologies. L'intégration de la notion de **facteurs favorables pour la santé comme les facteurs nutritionnels, l'activité physique ou les espaces verts** pourront venir compléter les évaluations des risques par des aspects bénéfiques.

Le microbiote intestinal étant à la fois une cible et un rempart essentiel vis-à-vis des agresseurs chimiques et biologiques pénétrant l'organisme par voie orale, il serait judicieux **d'explorer l'impact de ces agents sur la nature et le fonctionnement de ce microbiote**, mais également les conséquences d'un éventuel déséquilibre sur la santé (Elmassry, Zayed, and Farag 2022).

Il est proposé aussi de combiner les approches d'évaluation des risques avec celles utilisées dans l'étude de l'exposome en **prolongeant les évaluations des risques par des analyses d'impact sur la santé, et l'étude des coûts associés** pour des substances à risque comme les métaux. Les méthodes et les indicateurs utilisés pour estimer le fardeau global des maladies (morbidité, mortalité, mortalité prématurée, DALY, QALY) pourront être employés, en y intégrant une réflexion sur les expositions multiples (Benichou 2007). La faisabilité de **confronter les résultats des évaluations des risques souvent basées sur des données toxicologiques à l'incidence des maladies concernées** lorsque la temporalité entre l'exposition et l'apparition des effets le permet (exposition fœtale et QI) pourra être étudiée. Ce travail est envisagé dans le cadre de PARC. Il s'agira aussi d'utiliser les courbes doses-réponses pour expliciter le risque au-delà de la VTR.

4.7.5 Recommandations à long terme (2030 et plus)

A plus long terme, il s'agira de proposer **des évaluations des risques complètes** (mélanges, multi-facteurs, multi-sources et voies) **intégrant les analyses d'impact sur la santé, les bénéfiques pour la santé et les coûts économiques associés.**

4.8 L'éco-exposome

4.8.1 Contexte et identification des enjeux

La biodiversité et le fonctionnement des écosystèmes sont sévèrement menacés par des changements environnementaux anthropogéniques (stressseurs), au premier plan desquels sont couramment cités la pollution chimique, ainsi que la perte ou la modification des habitats, le changement climatique, et les espèces invasives. Ces stressseurs sont susceptibles d'interagir entre eux, de manière souvent imprévisible e, avec des effets combinés parfois plus importants (synergie) ou moindre (antagonisme) que ceux attendus par leur seul impact individuel. L'étude des impacts des multiples stressseurs en écologie et en écotoxicologie est

abordée depuis longtemps afin de considérer la réalité des expositions et d'augmenter le pouvoir prédictif des évaluations. Cependant, les méthodologies et les terminologies utilisées ainsi que les stressseurs majeurs étudiés (substances chimiques, nutriments, température, habitat physique, alimentation...) varient selon les disciplines (écologie, écotoxicologie aquatique ou terrestre) et les écosystèmes considérés (aquatiques, marins, terrestres, etc.). A partir d'une analyse bibliométrique et d'une revue de la littérature, Orr et al. (2020), constatent que cette « étanchéité » entre disciplines, comme entre milieux d'étude ne favorise pas jusqu'ici l'émergence d'approches et de résultats généralisables sur la nature et l'intensité des interactions entre stressseurs que l'on peut attendre, aux différentes échelles d'organisation biologique, intégrant la dynamique temporelle de l'exposition (Orr et al. 2020). Ils soulignent également la nécessité d'approfondir la compréhension des mécanismes d'action des stressseurs, mais aussi des mécanismes d'interactions entre les stressseurs, et à différents niveaux (physico-chimiques, organismes, écosystèmes).

Le concept d'éco-exposome a été introduit dans le cadre du rapport « Exposure Science in the 21st Century : A vision and a Strategy » (National Research Council 2012), en proposant une notion étendue de l'exposome, qui élargit le concept du contact entre stressseur et récepteur, non seulement à l'exposition interne mais également externe, incluant l'écosphère, en y associant des marqueurs d'exposition à la fois interne et externe. Il prolonge le concept d'exposome, qui s'appuie sur la science de l'exposition, en donnant la définition suivante de l'éco-exposome, « the extension of exposure science from the point of contact between stressor and receptor inward into the organism and outward to the general environment, including the ecosphere », relative à l'ensemble des informations qualitatives et quantitatives nécessaires pour comprendre la nature du contact entre des récepteurs, comme des individus ou des écosystèmes, et les stressseurs physique, chimique et biologique.

L'intérêt de ce concept d'éco-exposome est qu'il implique de considérer les interactions externes d'un organisme (humain ou autres espèces) avec les multiples sources de pollution et de stressseurs auxquelles il est soumis, avec ses conséquences sur le contrôle (rétroaction, gestion) de ces sources « de stress », et sur les besoins de recherche et d'outils pour appréhender cette complexité. La dynamique de l'exposition inclut à la fois l'évolution spatio-temporelle des stressseurs, mais également des cibles pour l'analyse des conséquences biologiques.

L'éco-exposome complète l'initiative « One Health » (une seule santé) créée au début des années 2000. Ce concept s'est considérablement renforcé avec la pandémie du Covid-19 car il peut permettre notamment de mieux affronter les maladies émergentes à risque pandémique. Pour cela, il propose une approche intégrée, systémique et unifiée de la santé publique, animale et environnementale aux échelles locales, nationales et planétaire.

En 2017, Escher et al. étendent quant à eux le concept d'exposome à l'écotoxicologie et l'exposition des écosystèmes (Escher et al. 2017). De manière similaire à « l'exposome humain », l'éco-exposome est caractérisé par des mesures internes et externes de l'exposition à laquelle chaque organisme d'une espèce peut être soumis. Avec en arrière-plan l'hypothèse d'une certaine conservation des cibles moléculaires des substances au niveau cellulaire, et en s'appuyant notamment sur les approches de type AOP, cette approche descriptive de l'exposition chimique peut être une aide majeure pour établir des liens entre les effets depuis la cellule à la population, et pour mieux comprendre les liens entre la santé des organismes, l'état de l'écosystème et la santé humaine. La Figure 19 présente les différentes expositions chimiques dues à l'environnement et leur lien avec l'exposition humaine via les milieux environnementaux et la chaîne alimentaire. Malgré la complexité d'une telle approche à l'échelle d'un écosystème, les auteurs soulignent que les connaissances sur les mécanismes

d'action et d'adaptation aux stressseurs, partagés entre espèces, et les différences entre traits métaboliques et fonctionnels des organismes peuvent aussi aider à expliquer les différences.

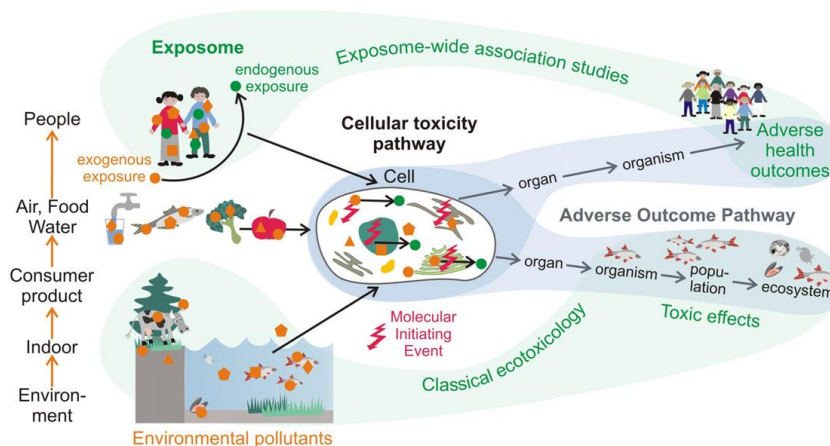


Figure 19 : Relations entre les expositions chimiques de l'environnement et des êtres vivants dont l'humain. Tout type d'exposition chimique exogène peut modifier l'exposition endogène et activer des voies de toxicité cellulaire. Le niveau cellulaire peut servir d'intégrateur pour comprendre les mécanismes d'effets néfastes sur la santé humaine et les effets au niveau de l'écosystème (Escher et al. 2017).

Plus récemment, Scholz et al. (2022) proposent une définition qui limite le champ de l'éco-exposome à l'exposition interne des individus au sein de leur écosystème (environnement chimique interne incluant les molécules endogènes), similaire à celle qui prévaut en santé humaine (Scholz et al. 2022). En conséquence, l'éco-exposome devient une des briques de l'évaluation des risques, permettant de mettre en relation des scénarios d'exposition externe complexes (Hines, Conolly, and Jarabek 2019) et des effets toxicologiques *via* une approche AOP.

En écotoxicologie, le terme exposome, commence à apparaître comme mot clé en particulier dans les études sur les milieux aquatiques (eau douce ou marines, pour décrire l'exposition de populations (poissons, invertébrés). Il s'agit soit de travaux de chimie environnementale (Bessonneau et al. 2017), soit d'approches plus larges couplant mesures dans les milieux, mesures de métabolites endogènes et de substances exogènes (David et al. 2017; T. H. Miller et al. 2019; Roszkowska et al. 2019) en vue de prédire le risque toxique associé.

Antérieurement, plusieurs approches qui peuvent se rapporter au concept d'exposome avaient été explorées. Il s'agit du développement de biomarqueurs de perturbations ou d'adaptation, dont certains sont maintenant utilisés en routine pour la surveillance des milieux et l'identification des stressseurs chimiques associés (Garric, Morin, and Vincent-Hubert 2010), ou encore de la mesure de contaminants et de métabolites exogènes, pour caractériser les contaminants biodisponibles et évaluer le danger toxique pour la population, établir des valeurs limites de qualité des milieux (Ciliberti et al. 2017), voire caractériser les sources de la contamination (Sarkis et al. 2020). Les techniques analytiques les plus récentes de biologie moléculaire (métabolomique, protéomique, transcriptomique, génomique) sont désormais largement mises en œuvre dans le champ de l'écotoxicologie, comme dans celui de la santé. Elles ouvrent des perspectives immenses pour mieux comprendre la dynamique de l'éco-exposome et les effets associés, et offrent la possibilité d'investiguer les effets de stressseurs multiples chez de très nombreuses espèces animales et végétales et intégrer les interactions entre espèces, dont l'humain (Escher et al. 2017; Gao 2021).

Ces effets, mesurés sur les individus ou à l'échelle de populations dans les écosystèmes terrestres et aquatiques (biomarqueurs, bioindicateurs), sont des signaux précieux

susceptibles de renseigner sur le type et le niveau de pression, notamment chimique des milieux, et ainsi inférer d'une possible exposition des populations humaines locales (*via* l'air, l'eau, l'alimentation) à des substances chimiques. Ainsi, les travaux menés sur des espèces sentinelles dans les milieux, comme les oiseaux, les mollusques, les poissons, les amphibiens et les reptiles (Purdom et al. 1994; Fry 1995; Guillette et al. 1994; Hayes et al. 2006; Trudeau et al. 2020; Caporale et al. 2022) ont permis de mettre en évidence l'exposition à des substances de type perturbateurs endocriniens et d'alerter précocement sur les effets associés, bien avant ceux aujourd'hui largement mis en évidence aussi chez l'humain (Bortone and Davis 1994).

Le développement de l'observation citoyenne de l'environnement (identification de la présence/absence d'espèces, photographies, etc.) maintenant inscrite dans une démarche coordonnée, parfois associée à des protocoles standardisés produits par les chercheurs, permet d'enrichir le nombre d'informations disponibles sur l'état des milieux et le comportement des espèces, communes ou rares (Lois 2014). Grâce au progrès en informatique, des masses de données naturalistes peuvent être mises utilement à disposition des chercheurs, des gestionnaires et du public, même si leur traitement et leur interprétation scientifique peut nécessiter des adaptations (Arazy and Malkinson 2021). Comme dans le champ de la santé humaine, la vulnérabilité des populations et des communautés est reconnue comme une variable majeure, au moins dans le champ de la recherche, pour définir des valeurs écotoxicologiques réellement pertinentes pour réduire l'impact des contaminations et assurer le fonctionnement à long terme des populations et des écosystèmes. Ainsi, selon De Lange et al., (2010), la vulnérabilité d'une population, soumise à des conditions environnementales spécifiques, peut-être décrite par trois composantes majeures : la susceptibilité de l'espèce à l'exposition chimique et biologique, en lien avec les traits des individus (biologiques, tel que le stade de développement, et écologiques comme le comportement nutritionnel ou reproducteur – strictement aquatique ou mixte par exemple), la sensibilité de la population à l'exposition (structure, fonction et relations trophiques) et enfin la capacité de récupération des populations (adaptation, boucle de rétroaction positive, etc.) (De Lange et al. 2010).

Les co-expositions à des stressors chimiques et biologiques doivent être également envisagées dans l'évaluation des risques des écosystèmes. Elles font l'objet de recherches qui montrent qu'elles peuvent avoir des conséquences certaines pour les populations animales les plus étudiées (amphibiens, pollinisateurs, poissons), même si les mécanismes d'interaction (toxicité, perturbation du comportement, alimentation...) ne sont pas nécessairement élucidés (Harwood and Dolezal 2020). De plus les conséquences de ces interactions peuvent être de nature diverse, soit positives, avec par exemple la réduction ou la suppression de l'infection par l'agent pathogène (Botías et al. 2021; Cuco et al. 2017), soit négative telle que des effets immunodépresseurs ou immunotoxiques (Schlüter-Vorberg and Coors 2019), ou l'augmentation de la fréquence de malformations chez des amphibiens (Haas et al. 2018).

Force est néanmoins de constater, que dans le champ de l'évaluation réglementaire des agents chimiques sur les espèces animales, végétales et plus largement sur les écosystèmes aquatiques et terrestres, la norme reste à la standardisation des conditions d'évaluation plutôt qu'à l'instruction de la diversité des milieux et des conditions environnementales à considérer. Une approche fondée sur un concept d'éco-exposome, intégrant l'ensemble des pressions, chimiques, biologiques et physiques n'est pas encore d'actualité, seule est considérée une certaine diversité biologique par l'intégration de valeurs seuils pour plusieurs espèces animales, végétales, ou microbiennes.

Les enjeux de l'éco-exposome pour l'évaluation des risques environnementaux sont les suivants :

- **Développer une vision exhaustive** de la contamination des milieux de vie et des populations (animales et végétales), en prenant en compte les multiples stressseurs, notamment chimiques, et leurs interactions, comme par exemple dans les travaux réalisés par Atugoda et al. (2021) sur les interactions entre microplastiques, les médicaments et les produits d'hygiène personnelle (Atugoda et al. 2021), par Gauthier et al., (2014) sur les effets d'un mélange de métaux et HAP en milieu aquatique (Gauthier et al. 2014), par Hutton et al., (2021) sur les effets de la salinité sur la toxicité des pesticides chez le poisson (Hutton et al. 2021), ou encore les interactions entre agents chimiques et agents biologiques (Haas et al. 2018; Bailey et al. 2018; Schlüter-Vorberg and Coors 2019; Billet et al. 2021).
- **Développer des plateformes analytiques** adaptées à l'étude de l'exposome pour les écosystèmes et capables de combiner analyses non ciblées et ciblées.
- **Adopter une approche systémique des pressions et des impacts sur la qualité et le fonctionnement** des milieux ainsi que sur la santé humaine reposant sur la pluri et l'interdisciplinarité.
- **Prendre en compte la vulnérabilité des populations animales et végétales dans les démarches d'évaluation des risques, et ses effets indirects** (Fleeger 2020). Cette vulnérabilité peut être due par exemple à la structure et les niveaux de contamination des habitats (Sánchez, Altizer, and Hall 2020), ou des réseaux trophiques (Windsor et al. 2020).
- **Elaborer des valeurs acceptables dans les matrices environnementales et les organismes** réellement protectrices pour les écosystèmes, établies sur la base de scénarios d'exposition réalistes (temps et espace),
- **Etudier les conséquences de l'adaptation des espèces animales, végétales, et des microorganismes** aux pressions anthropiques, dont le changement climatique, sur l'interaction entre ces espèces et avec les populations humaines (ex : covid, larves, moustiques tiges).

La Figure 20 ci-dessous, résume les actions actuelles de l'Anses concernant l'éco-exposome et les recommandations du GT pour le futur.

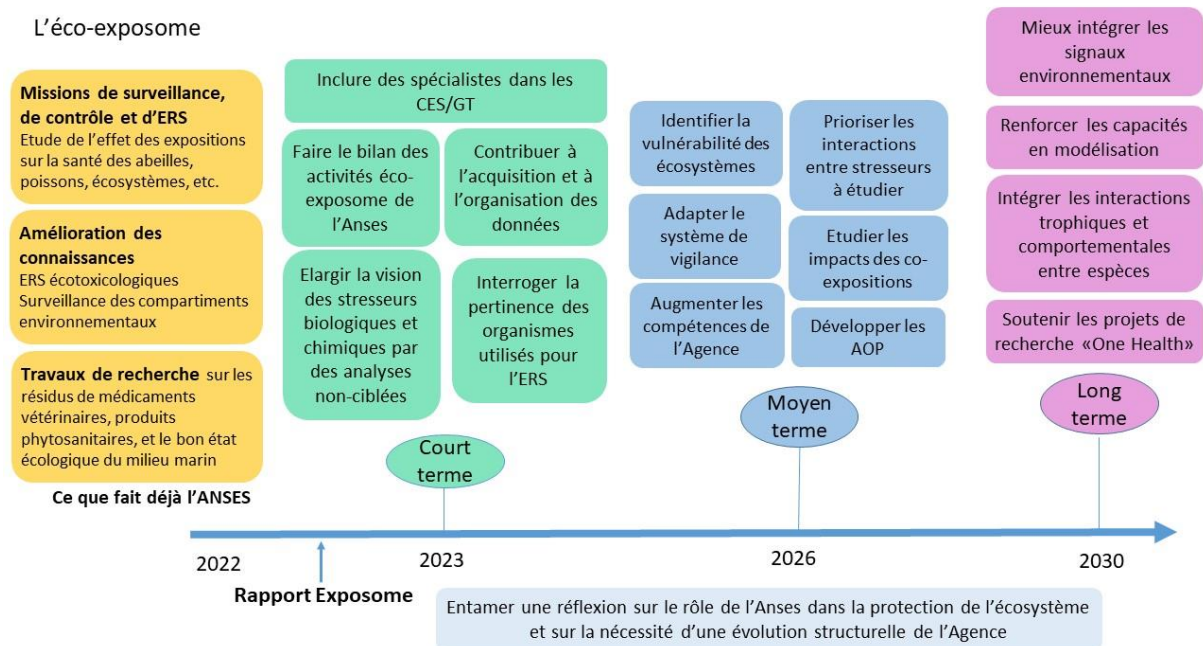


Figure 20 : Recommandations concernant l'éco-exposome.

4.8.2 Ce que fait déjà l'Anses

Actuellement, l'Anses participe à une meilleure connaissance de l'environnement à travers deux missions :

- Une mission d'**évaluation des risques écotoxicologiques** pour les produits phytosanitaires, biocides et médicaments vétérinaires, additifs à l'alimentation animale avant leur mise sur le marché. Pour cette mission, il s'agit, sur la base de données obtenues principalement à partir de tests monospécifiques et plus rarement de systèmes expérimentaux plus complexes tels que des micro- ou des méso-cosmes, d'évaluer les risques pour les écosystèmes.
- Une mission de **surveillance de différents compartiments environnementaux** principalement dans l'optique de protéger la santé humaine mais aussi celle des animaux de rente ou des productions agricoles.

Ainsi, l'Anses participe à différentes missions de surveillance, de contrôle et d'évaluation des risques pour les :

- Résidus de médicaments vétérinaires et des produits phytosanitaires en aquaculture, pour les animaux terrestres et les abeilles. (Anses 2021j; 2019a).
- Contaminants des produits de la pêche (amines biogènes, plastiques, polluants, biotoxines marines, etc.) (Kazour et al. 2020; Guillier, Berta-Vianrullen, et al. 2016; Anses 2019f; 2021h; Arnich and Thébault 2018).
- Effets sur la santé humaine ou environnementale des résidus de produits phytosanitaires (phytopharmacovigilance) (Anses 2020b).
- Impact des substances chimiques (filtres UV, pesticides, hydrocarbures, métaux lourds, produits pharmaceutiques, etc...) sur les récifs coralliens tropicaux françaises (Anses à paraître).
- Transfert d'agents biologiques (bactéries, virus, parasites) des animaux de rente et la faune sauvage à l'humain (Anses 2021c; 2021d; 2021n).
- Usages des antibiotiques en médecine vétérinaire et résistance aux antibiotiques (Anses 2020k).
- Agresseurs microbiologiques des productions agricoles recensés dans la plateforme d'épidémiosurveillance en santé végétale (Anses 2020j; 2020j).
- Bon état écologique du milieu marin (Directive Cadre Stratégie pour le Milieu Marin (DCSMM)) (Saïbi-Yedjer et al. 2018).

Les **laboratoires de l'Anses mènent également des travaux de recherches** en collaboration avec d'autres équipes de recherches pour étudier l'effet des expositions chimiques sur la santé des poissons et de l'abeille ou pour caractériser le devenir des pesticides ou des microplastiques dans les écosystèmes (Havard, Laurent, and Chauzat 2020; Coulon et al. 2019; Le Du-Carrée, Boukhari, et al. 2021; Le Du-Carrée, Saliou, et al. 2021; Le Du-Carrée et al. 2022; Dupuy et al. 2019; Slaby et al. 2022; Hermabessiere et al. 2019).

4.8.3 Recommandations à court terme (2023-2025)

Pour avancer sur l'intégration plus systématique du concept d'éco-exposome dans les activités de l'Anses, le GT Exposome recommande dans un premier temps de **faire progresser le dispositif déjà existant**, en commençant par **optimiser l'utilisation des données**

disponibles et en favorisant la mise en place d'un **environnement culturel favorable** au sein de l'Agence. Cela passerait par :

- Dresser un **bilan exhaustif des activités** de l'Anses en lien avec le concept d'éco-exposome.
- **Elargir la vision des stressseurs biologiques et chimiques** présents dans les environnements étudiés en s'appuyant sur des outils adaptés comme l'analyse non-ciblée.
- **Interroger la pertinence des organismes de l'environnement ciblés** au-delà de ceux identifiés par les actuelles lignes directrices OCDE pour l'évaluation des risques écotoxicologiques.
- **Inclure davantage d'écologues et d'écotoxicologues dans les comités d'experts** ainsi que dans l'appel à projet et le comité de sélection du PNR EST.
- **Contribuer à l'acquisition et à la structuration des données d'éco-exposome** (eau, sol, air, biote) dans des bases de données interopérables.
- **Commencer à développer une réflexion stratégique** sur le rôle que pourrait jouer l'Anses en termes de **protection et restauration des écosystèmes** dans les initiatives de type « Green Deal ».

4.8.4 Recommandations à moyen terme (2026-2029)

La seconde étape nécessaire au déploiement du concept d'éco-exposome à l'Anses est la **mise en place d'un plan d'action multipartenaires visant à intégrer les nouvelles approches aussi bien au sein des laboratoires que des activités d'expertise et réglementaires**. Cela permettrait à l'Anses de s'engager plus activement dans un changement de paradigme.

En accompagnement, le GT Exposome recommande de :

- **Identifier et hiérarchiser la vulnérabilité des communautés végétales et animales** à l'exposition à de multiples facteurs (agents chimiques, biologiques, etc.) en prenant en compte le changement climatique.
- **Adapter le système de vigilance**, en particulier avec les nouveaux outils numériques (capteurs, traitement du signal, surveillance satellite, etc.), pour capter des signaux utiles pour suivre la santé de l'environnement en tant que tel ainsi que celles des élevages et des productions agricoles.
- **Intégrer les métadonnées décrivant mieux la vulnérabilité des populations animales, végétales et microbiologiques** dans l'environnement (par exemple un habitat dégradé des températures excessives) dans le cadre de la surveillance des milieux, pour affiner l'évaluation des risques et les mesures de gestion. **Prioriser les interactions entre stressseurs** à prendre en compte pour les populations d'espèces environnementales dans l'évaluation des risques pour les écosystèmes.
- **Contribuer au développement des AOP** pour des espèces sentinelles dans les écosystèmes.
- **Renforcer les compétences de l'Agence** en matière de compréhension des dynamiques de populations des espèces environnementales.
- **Renforcer l'étude de l'impact des co-expositions** pour diverses espèces sur leur descendance en étudiant **les effets transgénérationnels**.

4.8.5 Recommandations à long terme (2030 et plus)

À horizon plus lointain, il serait souhaitable que l'Anses acquiert la capacité à conduire des **évaluations des risques systémiques qui intègrent la notion d'éco-exposome**. Cela nécessiterait de :

- **Renforcer les capacités en modélisation**, pour mieux utiliser les futurs modèles couplant des approches mécanistiques de type AEP/AOP. Ce couplage est déjà réalisé dans certains domaines. Un enjeu fort de formation du personnel est perçu.
- **Intégrer les interactions trophiques et comportementales entre espèces** environnementales entre elles et jusqu'à l'humain dans les évaluations des risques.
- **Mieux intégrer les signaux environnementaux** dans l'évaluation de l'exposition humaine, comme cela a été fait avec les perturbateurs endocriniens et leurs effets observés sur les écosystèmes (Akhbarizadeh et al. 2021; Lathers 2002).
- **Soutenir les projets de recherche** visant à identifier de nouveaux signaux environnementaux intéressants pour contribuer à assurer la durabilité des écosystèmes dans une approche « One Health ».

4.8.6 Nécessité d'une évolution culturelle et structurelle de l'Anses

Si l'Anses souhaite intégrer dans ses activités le concept d'éco-exposome, en mettant plus d'effort dans la prise en compte de cibles environnementales, le GT Exposome envisage plusieurs évolutions importantes :

Une évolution culturelle par l'acquisition d'un champ de compétences nouveau relatif à l'environnement. Cette évolution passera par le déploiement progressif de ces compétences au sein des effectifs de l'Anses et des comités d'experts. L'intégration des experts en écologie (dynamique des populations et des communautés) dans les comités nécessitera une phase d'accompagnement, à l'image de celle vécue par les experts en sciences humaines et sociales. De même, la notion de circularité des produits de consommation (recyclage) et son intégration dans les évaluations des risques nécessitera un certain temps d'appropriation.

Une évolution structurelle avec une clarification indispensable des champs de compétences entre l'Anses et ses agences partenaires. Un partenariat avec l'Office Français de la Biodiversité (OFB) est en cours de discussion.

5. Déploiement et recommandations générales

Dans ce chapitre, une stratégie de déploiement de l'exposome est proposée au niveau de la phase de planification des expertises, et cela en lien avec les huit thématiques présentées dans le chapitre 4. Les recommandations générales nécessaires au déploiement de l'exposome à l'Anses sont également détaillées.

5.1 Lors de la planification des expertises

Autour d'une évaluation des risques sanitaires telle que conduite aujourd'hui, la Figure 21 schématise les différentes composantes de l'exposome pouvant être introduites.

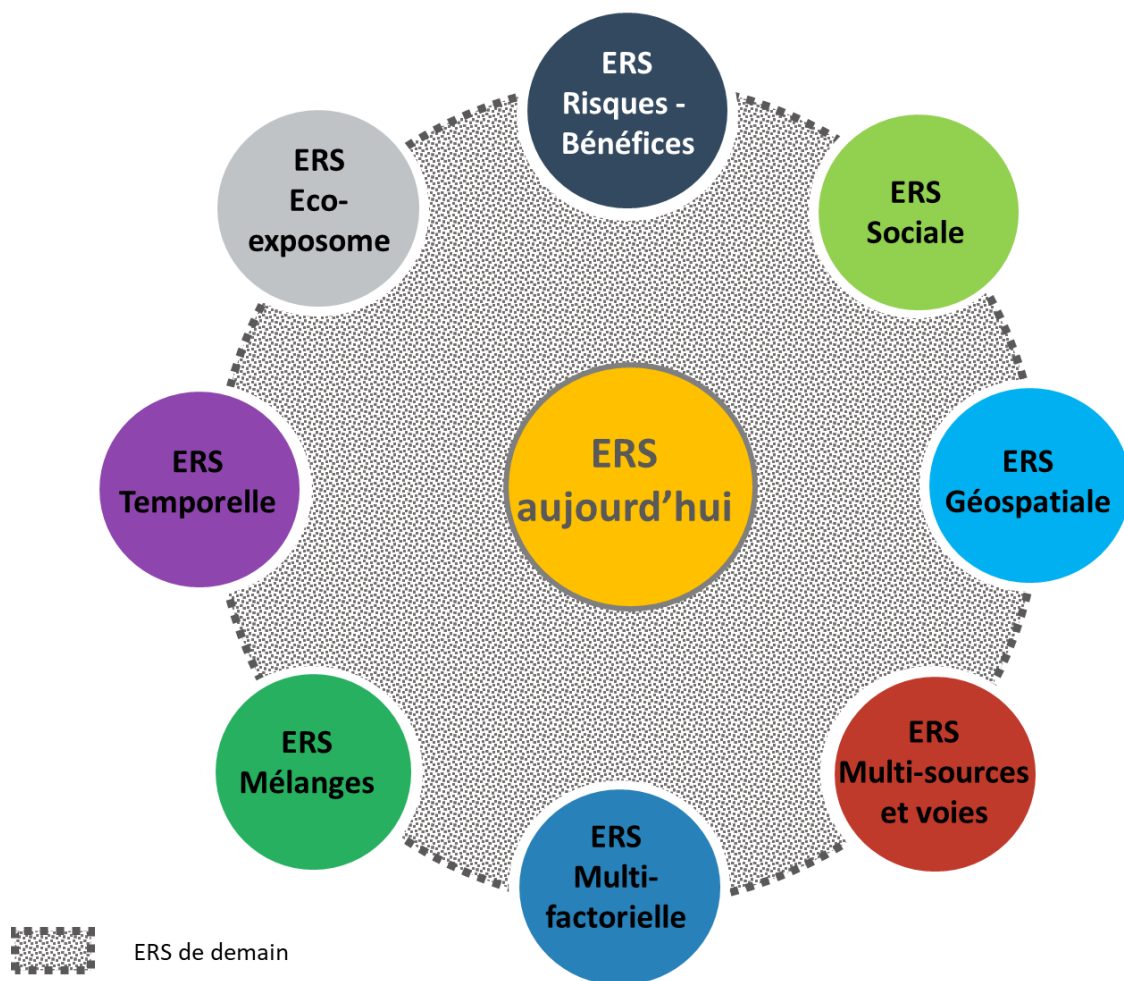


Figure 21 : Composantes de l'exposome à introduire progressivement dans les évaluations des risques (ERS) de demain. Le choix des composantes s'effectue en fonction du sujet de la saisine et de son calendrier.

Il s'agit d'introduire de manière progressive, les différentes composantes de l'exposome, lors de la phase de planification d'une expertise. La phase de planification d'une expertise comprend trois étapes qui consistent à définir : 1) le contexte d'une saisine, 2) la question qui est posée et si besoin sa reformulation, et 3) les données, méthodes, et outils utilisés. Le GT

propose d'intégrer lors de cette phase de planification, une étape de questionnement sur la pertinence de traiter la question posée par une approche exposome. L'introduction se fait de manière progressive en fonction du sujet de la saisine, des données et méthodes disponibles et du calendrier associé. L'arbre de décision de la Figure 21Figure 22 peut être utilisé lors du cadrage d'une expertise afin de balayer les différentes composantes pouvant être introduites. Pour chaque composante, le niveau de traitement dans les expertises dépendra de l'état d'avancement de la mise en place des recommandations proposées dans le chapitre 4 pour la thématique associée. Par exemple, pour la prise en compte des mélanges : 1) si l'expertise a lieu alors que les recommandations proposées au chapitre 4 en sont à l'étape « court terme », il s'agira par exemple d'émettre une alerte dans l'avis et de proposer de collecter les données nécessaires à la prise en compte de ce mélange, 2) si l'expertise a lieu à plus long terme, il pourra alors être proposé d'effectuer une ERS mélanges sur la base des données et méthodes organisées suites aux recommandations du chapitre 4. Dans le cas où l'arbre de décision amène à prendre en considération l'une ou l'autre, ou plusieurs de ces composantes, celles-ci seront à intégrer dans l'étape 2 de reformulation de la ou des questions posées, et également dans l'étape 3 sur le choix des méthodes utilisées.

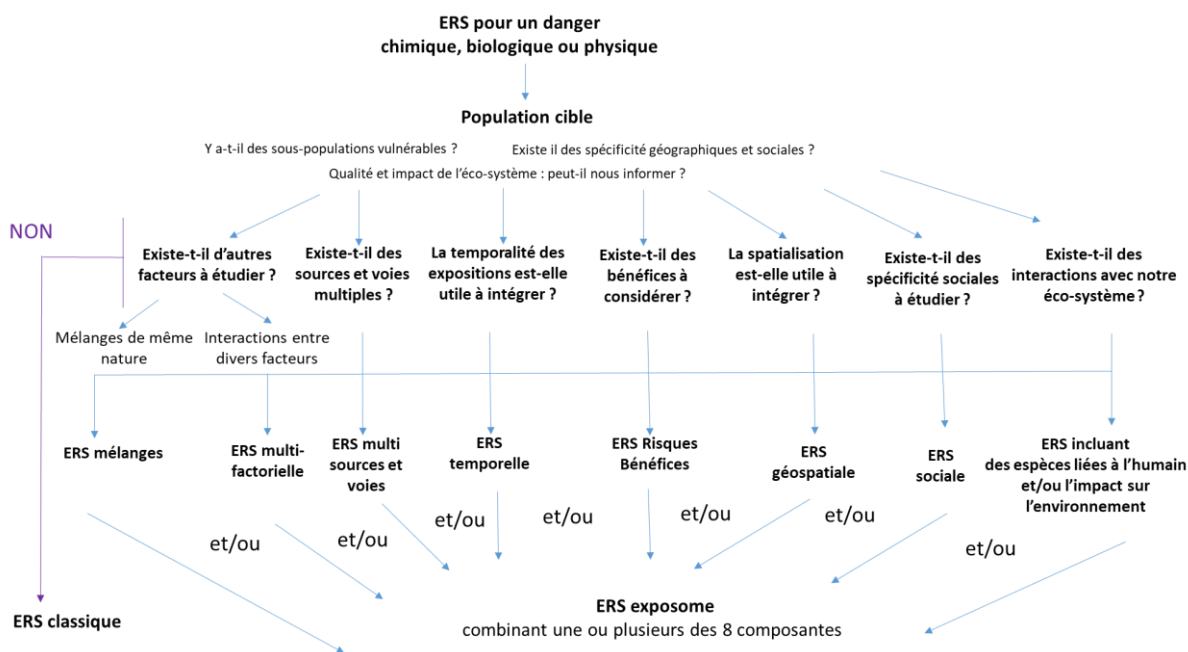


Figure 22 : Arbre de décision à utiliser lors de la phase de planification des expertises.

La Figure 23 schématise une introduction possible des différentes composantes dans les évaluations des risques et son impact sur leurs niveaux de complexité et de prise en compte de la réalité des expositions. Les modules représentent les composantes pouvant être ajoutées en nombre et dans un ordre adapté à la question posée et au temps alloué. Plus le nombre de modules augmente, plus le niveau de prise en compte des composantes de l'exposome est important. L'intégration des composantes de l'exposome est associée à un niveau de complexité visant à s'approcher au mieux de la réalité. Sur l'axe des ordonnées sont regroupés les événements concourant à un niveau de complexité grandissant. La prise en compte des composantes de l'exposome nécessite des moyens plus importants en termes de données, de temps et de ressources humaines. Des propositions sont faites dans le paragraphe suivant (cf. chapitre 5.2) pour y pallier. La prise en compte des composantes de l'exposome s'accompagne aussi d'une augmentation des incertitudes liées à la combinaison

des données et modèles qu'il faut quantifier à l'aide de méthodes adaptées (Anses 2016c). Cependant, les difficultés associées à l'accroissement de la complexité doivent être relativisées en fonction des avantages de l'intégration des composantes de l'exposome. Sur l'axe des abscisses sont regroupés les événements enrichissant le niveau de réalisme. Plus les composantes de l'exposome vont être prises en compte, plus l'ERS qui en découle va s'approcher de la réalité des expositions et des risques, en réduisant une part des incertitudes et en proposant une approche plus intégrative. Cette approche plus globale permet également d'identifier les sources, les substances et les populations prioritaires, et ainsi d'orienter les mesures de gestion. L'exposome prenant aussi en compte les spécificités individuelles, géographiques et sociales, il pourrait permettre à terme d'élaborer une santé publique plus ciblée et adaptée à des sous-groupes de –populations spécifiques.

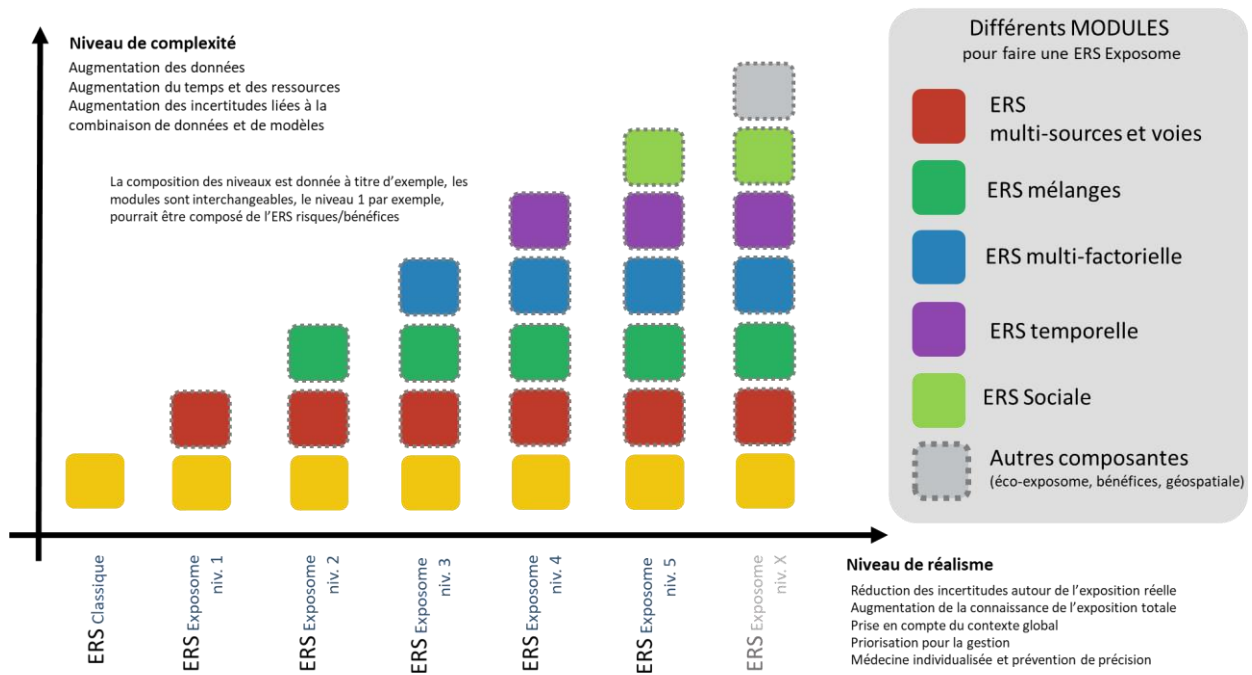


Figure 23 : Schématisation d'une introduction des différentes composantes dans les ERS. Les modules représentent les composantes et sont ajoutés en fonction de la question posée. Plus le nombre de modules augmentent plus le niveau de prise en compte des composantes de l'exposome est important. Le niveau de prise en compte de l'exposome est associé à un niveau de complexité et de prise en compte de la réalité des expositions grandissants.

5.2 Cinq recommandations clés

Le GT identifie cinq éléments clés pour que l'Anses puisse réussir la prise en compte de l'exposome dans ses travaux d'expertise et de manière plus globale dans l'ensemble de ses activités.

1. Développement d'une activité transversale en charge de la mise en œuvre et du suivi des recommandations

L'évaluation des risques fait appel à différentes compétences nécessitant une organisation du travail en équipe pluridisciplinaire. Les unités de la DER intègrent plusieurs disciplines qu'il s'agisse de la toxicologie, la chimie, la microbiologie, la nutrition, l'épidémiologie, la médecine, la statistique, et la modélisation mathématique, etc. Ces disciplines sont représentées au

travers des différentes compétences des agents Anses et participent à la réalisation de travaux menés par plusieurs unités. Le GT propose de mettre en place une activité transversale dédiée à l'exposome entre les unités de la DER, afin de renforcer autour de cette démarche les collaborations entre les différentes unités aujourd'hui organisées par source d'exposition (alimentation, eau, air) ou type d'agents (physiques, chimiques, microbiologiques, etc.) et regroupées en trois grands domaines, deux en lien avec l'expertise : « Alimentation, santé animale et végétale », « Santé environnement et santé travail », et un en lien avec les « Observatoires, méthodes et données ». Cette activité transversale aurait pour objectifs de renforcer les collaborations entre les unités de la DER, de renforcer le lien entre recherche et expertise et d'accompagner la mise en place des recommandations émises par le GT. Elle assurerait aussi des missions de diffusion et de formations auprès des agents Anses et des comités d'experts. Enfin, en plus de l'animation effectuée par les directeurs scientifiques, elle permettrait aussi de renforcer le lien entre les travaux de la DER et ceux des laboratoires. Un lien fort avec la MISSES sera aussi à travailler pour la prise en compte de l'ERS sociale et des impacts socio-économiques.

2. Acculturation des agents et des membres des comités d'expertise de l'Anses

Le renforcement de la prise en compte de l'exposome dans les activités de l'Agence nécessite une phase d'acculturation des agents Anses et des experts, membres des comités d'experts spécialisés et des groupes de travail. Ainsi, des présentations, des formations spécifiques et des ateliers de réflexion pourraient être proposés aux agents et aux experts de l'Agence.

La diffusion des objectifs et travaux du GT a déjà commencé par leur présentation aux différents CES et unités de la DER. Également, l'implication des agents de l'Anses, dans des projets de recherche en lien avec l'exposome est recommandée afin de contribuer à la formation des agents sur ce sujet.

Enfin l'intégration de nouvelles compétences, notamment en écologie et écotoxicologie, en modélisation et plus spécifiquement la modélisation spatiale, dans les panels des comités d'expert permettrait de mieux intégrer ces composantes.

3. Organisation, mise à disposition et analyse des données

L'exposome nécessite l'utilisation d'un grand nombre de données de natures diverses. L'accessibilité, la collecte, la gestion et l'interopérabilité des données jouent donc un rôle central dans la prise en compte de l'exposome en évaluation du risque. Le chapitre 4.2 présente les enjeux liés aux données. Ces enjeux sont rassemblés autour des principes FAIR. Le GT considère que les actions actuellement menées sur la collecte, mise à disposition, organisation et analyse des données doivent être renforcées notamment par la mise en place de ressources humaines compétentes en informatique, en gestion et en science de la donnée. Ces nouvelles compétences viendront compléter celles des scientifiques producteurs et utilisateurs de données afin de rendre l'accès et l'utilisation des données plus efficaces.

4. Développement de méthodes et d'outils opérationnels

La prise en compte de l'exposome engendre des coûts supplémentaires en termes de temps de réponse aux saisines et de moyens humains à mobiliser qui peuvent être compensés par l'utilisation et le développement d'outils opérationnels permettant d'appliquer les méthodes nécessaires à la prise en compte des différentes composantes. Par exemple, le logiciel RSexpo développé par la DER, permet d'identifier les mélanges prioritaires à partir des co-

expositions, de calculer le risque cumulé pour un mélange donné et d'agréger différentes sources et voies d'exposition en tenant compte des incertitudes. Son interface en RShiny facilite l'utilisation des modèles associés par un utilisateur non spécialiste des méthodes statistiques. Au niveau européen de nombreux logiciels sont disponibles ou en cours de développement comme par exemple le logiciel MCRA⁶⁵ pour l'évaluation des risques alimentaires, la plateforme TKTD de l'EFSA pour les modèles toxicocinétiques et toxicodynamiques (Testai et al. 2021), la plateforme VEGA⁶⁶ pour les modèles QSAR, le logiciel TREXMO⁶⁷ pour les modèles d'exposition des travailleurs, etc. Le GT recommande de développer l'expertise et l'utilisation des logiciels existants et de renforcer le développement d'outils opérationnels au sein de l'Agence.

5. Consolidation des collaborations et partenariats avec des équipes de recherche

Pour mener à bien son objectif d'intégrer l'exposome et l'éco-exposome dans ses activités, il est nécessaire que l'Anses s'appuie sur des équipes de recherche spécialisées au niveau national et européen. En plus de ses activités de financement comme le PNR EST (cf. chapitre 3) ou les contrats de recherche et développement, l'Agence doit continuer à renforcer sa participation à des projets et plateformes nationaux et européens en lien avec l'exposome. Le projet PARC avec plus de 200 partenaires européens qui vont travailler sur différents volets de l'évaluation des risques chimiques sera l'occasion de combiner les avancées des différentes disciplines en lien avec l'exposome et de les appliquer dans les travaux d'expertise à venir. Enfin, il apparaît important que l'Anses porte au niveau européen et international la prise en compte de l'exposome dans l'évaluation des risques tel que proposé dans ce rapport et au-delà.

⁶⁵ <https://mcra.rivm.nl/Select>

⁶⁶ <https://www.vegahub.eu/portfolio-item/vega-qsar/>

⁶⁷ <https://www.seco.admin.ch/seco/fr/home/Arbeit/Arbeitsbedingungen/Chemikalien-und-Arbeit/Exposition/TREXMO.html>

6. Application à des saisines

Parmi les saisines du programme de travail de l'Anses (versions 2021 et 2022), cinq saisines ont été sélectionnées par le GT comme exemples d'application des recommandations proposées au chapitre 4 (Figure 1Figure 24). Pour chacune d'elles, le contexte et les objectifs sont détaillés dans ce chapitre, ainsi que les recommandations émises par le GT pour intégrer la l'exposome sous forme d'une ou plusieurs composantes. Certaines de ces recommandations ont été mises en œuvre par les coordinateurs et les GT/CES en charge des saisines quand le calendrier le permettait, et les travaux engagés pour la mise en œuvre des recommandations sont détaillés. Un dernier paragraphe propose un retour d'expérience recensant les difficultés et besoins rencontrés lors de la mise en application.



Figure 24 Les 5 applications à des saisines détaillées dans ce rapport

6.1 Travailleurs des déchets

Pour la diversité de cette saisine en termes de facteurs traités ainsi que l'exposition à des mélanges de substances chimiques. La dimension psychosociale liée à ce type de métier constitue aussi un exemple intéressant quant à la prise en compte de la composante sociale de l'exposome.

6.1.1 Contexte

Le secteur de la gestion et de la valorisation des déchets est en plein essor et en constante évolution. Ce secteur représente un levier d'action pour l'économie circulaire en assurant le traitement des déchets, tout en produisant des ressources comme la matière première ou l'énergie. L'obligation de recyclage est encadrée réglementairement tant au niveau européen que français sans toutefois inclure de volet sanitaire spécifique ; s'il en existe un, il est plutôt orienté sur les aspects environnementaux. Compte tenu des enjeux importants identifiés en termes de santé au travail, l'Anses s'est autosaisie en 2016 dans le but d'investiguer les risques sanitaires pour les professionnels du secteur de la gestion et de la valorisation des déchets en France.

Dans une première phase d'expertise (Anses 2019g), l'Agence a dressé un panorama général du secteur au niveau national décrivant l'organisation des activités de collecte, de tri et de traitement des déchets (valorisation et élimination), l'encadrement réglementaire associé, la santé des travailleurs et des éléments de prospective concernant les dynamiques socio-économiques. Dans le but d'offrir une vision d'ensemble du secteur sans toutefois prétendre à l'exhaustivité, l'étude a examiné une liste de 28 filières « déchets » comprenant les filières à responsabilité élargie du producteur (REP), les filières déchets ménagers et assimilés, déchets organiques et déchets du BTP, ainsi que des filières « matériaux » (verres, plastiques, métaux...), et propose un regroupement de ces filières selon les risques sanitaires potentiels pour les travailleurs et notamment le niveau de connaissance sur les risques. A chacune de ces catégories ont été associées des recommandations spécifiques à visée de prévention, d'évaluation et/ou de caractérisation des risques sanitaires pour les travailleurs. Trois filières ont été jugées comme présentant un intérêt particulier pour la deuxième phase de cette expertise, visant à conduire une évaluation des risques sanitaires (ERS) en santé-travail : les filières « déchets du BTP », « bois » et « emballages ménagers ».

Outre le constat d'un manque de données sur les risques sanitaires, cette première expertise a permis de mettre en lumière de nombreuses expositions professionnelles à des facteurs très divers (substances chimiques toxiques, moisissures, bactéries, fortes chaleurs, bruit intense, vibrations mécaniques, sources d'incendies ou explosions, interventions à proximité d'équipements mécaniques ou électriques, présence d'objets coupants et piquants, circulation / conduite de véhicules...) qui s'ajoutent à des conditions de travail pénibles (port de charges lourdes, gestes répétitifs, travail de nuit ou posté...) et à des risques pour la santé psychique (travail en poste isolé, violence ou incivilités, ou encore un manque de reconnaissance).

Dans la continuité de ces premiers travaux, l'Agence se propose de réaliser une évaluation des risques sanitaires ciblée sur les travailleurs impliqués dans les activités de collecte, tri et traitement des ordures ménagères. Le périmètre de l'expertise intègre notamment l'étude de la filière « emballages ménagers » (papiers, cartons, plastiques et verre), identifiée en tant que filière à risques potentiels élevés à l'issue de la phase 1.

Dans le cadre de l'identification de cas d'études visant à éprouver les modalités concrètes d'intégration du concept d'exposome dans les expertises de l'Agence, cette thématique a retenu l'attention du GT pour sa diversité en termes de facteurs traités et pour l'exposition des travailleurs à des mélanges. Considérant également l'intérêt d'initier ses réflexions dès la phase de cadrage de l'expertise, le GT a choisi de se saisir de cette 2^{ème} phase d'expertise en tant que cas d'étude.

6.1.2 Objectif de la saisine

L'objet de cette 2^{ème} phase d'expertise est de réaliser une évaluation des risques sanitaires pour les travailleurs impliqués dans les activités de collecte, tri et traitement des ordures ménagères. L'instruction de ces travaux s'effectuera en deux temps.

Les ordures ménagères (OM) sont des déchets issus de l'activité domestique quotidienne des ménages et pris en compte par les collectes usuelles (ordures ménagères résiduelles) ou séparatives (verre, emballages ménagers et biodéchets). Les ordures ménagères résiduelles (OMR) désignent la partie des déchets qui restent après des collectes sélectives, aussi appelée « poubelle grise ». Les OM incluent également les déchets non ménagers collectés dans les mêmes conditions que ceux-ci.

En premier lieu, il s'agira de documenter et analyser les facteurs auxquels sont exposés les travailleurs impliqués dans les activités de collecte, tri et traitement des ordures ménagères. Cette question inclut la réalisation d'une étude de filière visant à caractériser la population professionnelle cible et à définir les expositions (nature des substances, matières ou produits, concentrations, durées...) selon les activités et tâches professionnelles concernées et plus largement l'organisation de la filière et du travail. Une définition du cadre juridique dans lequel s'inscrivent ces activités ainsi qu'une analyse de la structuration du marché des ordures ménagères, de sa dynamique et des acteurs qui le composent seront notamment intégrées à cette étude. En première approche, toutes les typologies de contraintes sanitaires pour les travailleurs (chimiques, biologiques, physiques, organisationnelles et relationnelles) seront considérées. De plus, cette caractérisation globale des risques sanitaires inclut la prise en compte des effets sur la santé psychique.

Les connaissances disponibles sur les facteurs ainsi identifiés permettront d'évaluer la faisabilité de conduire une évaluation qualitative et/ou quantitative des risques sanitaires qui sera réalisée dans un second temps.

6.1.3 Recommandations du GT exposome

La prise en charge des déchets soulève une série de questions :

- Les déchets contiennent une multitude de substances chimiques différentes exposant les personnes qui les manipulent à un mélange de substances et posant la question des risques sanitaires associés.
- Les déchets contiennent des substances chimiques et des organismes biologiques soulevant la question de l'interaction entre agents chimiques et agents biologiques.
- Les personnes manipulant les déchets sont souvent dans des situations socio-économiques personnelles et professionnelles difficiles qui se cumulent aux contraintes organisationnelles importantes de ce type de métier et qui peuvent ainsi affecter leur santé mentale. Les liens existants entre les facteurs chimiques, biologiques et psychiques posent question.

Au moment du cadrage de la deuxième phase de ces travaux, deux pistes principales d'investigation ont été proposées par les experts du GT :

1. L'étude des interactions entre substances chimiques et agents biologiques, et notamment leur impact sur la modulation des réponses immunitaires.
2. L'étude des interactions entre les différents déterminants (contraintes organisationnelles, relationnelles, chimiques et physiques) à l'origine du stress professionnel.

La question des effets combinés des mélanges de substances chimiques fait partie des enjeux de l'exposome. Etant au programme des travaux du GT TravauxDéchets, elle ne sera pas développée ici afin de se concentrer sur les deux pistes mentionnées ci-dessus. Pour un exemple sur les co-expositions à un mélange de substance chimiques et leurs effets, se référer à la saisine sur le chlordécone présentée au chapitre 6.4.

6.1.4 Actions et ressources mises en œuvre

L'installation du GT « travailleurs et ordures ménagères » en charge de l'instruction de ces travaux n'est intervenue qu'en mars 2022. Ainsi, des éléments d'information et d'aide à la réflexion ont été collectés en amont de la mise en place de ce GT et sont proposés ci-après.

6.1.4.1 Interactions entre substances chimiques et biologiques

Hypothèses de travail

Certaines substances chimiques de l'environnement peuvent interférer avec les mécanismes de la réponse immunitaire et seraient ainsi susceptibles de rendre l'organisme plus vulnérable vis-à-vis des agents biologiques infectieux. L'exposition aux organochlorés, aux dioxines et PCB (Dietert 2014), à certains métaux (Ewers, Stiller-Winkler, and Idel 1982; Moore et al. 2009) ou encore aux organofluorés (acide perfluorooctanesulfonique (PFOS) et acide perfluorooctanoïque (PFOA)) a été associée chez l'être humain à des mécanismes d'immunosuppression (diminution de la concentration des cellules de l'immunité) qui favoriseraient les épisodes infectieux (otite, bronchite, pneumonie), notamment chez les enfants (Grandjean, Heilmann, Weihe, Nielsen, Mogensen, and Budtz-Jørgensen 2017; Grandjean, Heilmann, Weihe, Nielsen, Mogensen, Timmermann, et al. 2017). De nombreuses substances chimiques (organochlorés, HAP, particules fines, NO₂, ozone, métaux, certains plastifiants ou plastiques...) sont par ailleurs connues pour entraîner chez l'être humain des mécanismes d'immunostimulation (induction de phénomènes inflammatoires) impliquant différentes voies d'activation (Kim et al. 2012; Suzuki et al. 2020; Prata et al. 2020; Sharifinia et al. 2020). Ces substances chimiques sont susceptibles d'augmenter le risque de perturber la réponse immunitaire mise en jeu en cas d'exposition à un agent biologique infectieux et pourraient favoriser certaines infections, notamment respiratoires (grippe, rougeole, SARS-Cov-2).

Les travailleurs impliqués dans les activités de gestion des ordures ménagères sont potentiellement exposés à des substances chimiques et des agents biologiques. Il semble donc pertinent d'étudier si les substances chimiques auxquelles ces travailleurs sont exposés sont susceptibles d'interagir avec le système immunitaire et de potentialiser leur risque de développer des infections lors de l'exposition à des agents biologiques.

Identification des substances chimiques d'intérêt

En première approche « macroscopique », plusieurs rapports de synthèse décrivant différentes étapes de la gestion des ordures ménagères ont été consultés dans le but d'identifier les substances chimiques auxquelles les travailleurs ciblés par l'expertise sont susceptibles d'être exposés. Les premiers rapports identifiés concernent les activités d'incinération des ordures ménagères ainsi que le compostage (INRS 2010; 2015; 2019). Concernant les activités de compostage, les composés qui semblent d'intérêt sur le plan sanitaire car dépassant les valeurs de référence ou fréquemment rencontrés dans l'ambiance de travail sont l'ammoniac et les poussières inhalables. Pour les activités d'incinération, les expositions à plusieurs métaux (plomb, chrome, cadmium, cuivre, fer, vanadium, arsenic), aux poussières (inhalables et alvéolaires), au B[a]P et aux dioxines sont estimées très probables (Tableau 1).

Tableau 1 : Emissions chimiques liées aux activités d'incinération ou de compostage des déchets non dangereux pour lesquelles l'exposition des travailleurs est très probable ou supérieure aux valeurs limites d'exposition professionnelle

Substances retrouvées dans les atmosphères de travail	Etapes de traitement concernées	Références
Poussières inhalables	Compostage, Incinération	INRS (2010 ; 2015)
Poussières alvéolaires	Incinération	INRS (2015)
Ammoniac (NH ₃)	Compostage	INRS (2010)
Composés du plomb	Incinération	INRS (2015 ; 2019)
Chrome hexavalent (chrome VI) et composés	Incinération	INRS (2015 ; 2019)
Cadmium et composés	Incinération	INRS (2015 ; 2019)
Aluminium	Incinération	INRS (2015)
Calcium	Incinération	INRS (2015)
Cuivre	Incinération	INRS (2015)
Fer	Incinération	INRS (2015)
Vanadium (V ₂ O ₅)	Incinération	INRS (2015)
Composés du nickel	Incinération	INRS (2019)
Composés du beryllium	Incinération	INRS (2019)
Composés du cobalt	Incinération	INRS (2019)
Composés inorganiques de l'arsenic	Incinération	INRS (2019)
B[a]P	Incinération	INRS (2015)
Fibres céramiques réfractaires (FCR)	Incinération	INRS (2019)
Polychlorobiphényles apparentés aux dioxines	Incinération	INRS (2019)

Source : INRS (2010) Approches des risques chimiques et microbiologiques dans le secteur du compostage ; INRS (2015) Installations de traitements thermique des déchets non dangereux et DASRI ; INRS (2019) - Fiche aide au repérage de produits cancérigènes - Incinération d'ordures ménagères

En complément, l'exploration des matrices emplois-exposition Sumex2 a permis d'identifier d'autres agents ou familles de nuisances chimiques auxquelles les chauffeurs sont exposés plus largement lors des activités d'enlèvement et de traitement des ordures ménagères, sans précision de l'étape de gestion concernée (Annexe 2 , Tableau 7 et Tableau 8). L'ammoniac et les poussières ayant déjà été identifiées dans la liste précédente, les autres substances appartenant à des familles assez larges (tensio-actifs et cétones, etc.), ces résultats n'ont pas été considérés dans la suite du travail.

Une recherche bibliographique visant à recueillir quelques éléments d'information sur la biosurveillance dans le domaine de la gestion des déchets a également été réalisée. Une requête simple a été lancée sur la base de données Scopus en utilisant l'équation suivante (*TITLE-ABS-KEY (waste) AND TITLE-ABS-KEY (« occupational health » OR workers) AND TITLE-ABS-KEY (biomonitoring)*). Elle a permis l'obtention de 66 résultats qui ont fait l'objet

d'une analyse qualitative des contenus fondée sur la lecture du titre. Il ressort de cette analyse que 3 thématiques principales d'intérêt pour notre travail sont abordées dans les publications :

- L'exposition aux métaux, phtalates, BPA et analogues, dioxines, HAP et pesticides lors de l'incinération des ordures ménagères et le recyclage des déchets des équipements électriques et électroniques (DEEE).
- L'utilisation de tests de cytotoxicité/génotoxicité pour la biosurveillance des travailleurs de la gestion des déchets.
- L'exposition aux métaux et poussières métalliques lors du recyclage informel des DEEE en Chine, au Ghana ou au Brésil.

Effets immunologiques des substances chimiques identifiées

Sur la base de ces observations, des analyses bibliométriques ont été conduites afin d'appréhender les effets immunologiques des substances ou familles de substances chimiques fréquemment identifiées. Les tests de requêtes ont été réalisés sur Scopus en croisant plusieurs groupes de mots clés se rapportant d'une part aux effets immunologiques, incluant le développement d'infections respiratoires et d'autre part, aux expositions chimiques. Les requêtes retenues pour la réalisation de l'analyse bibliométrique sont présentées sur la Figure 25.

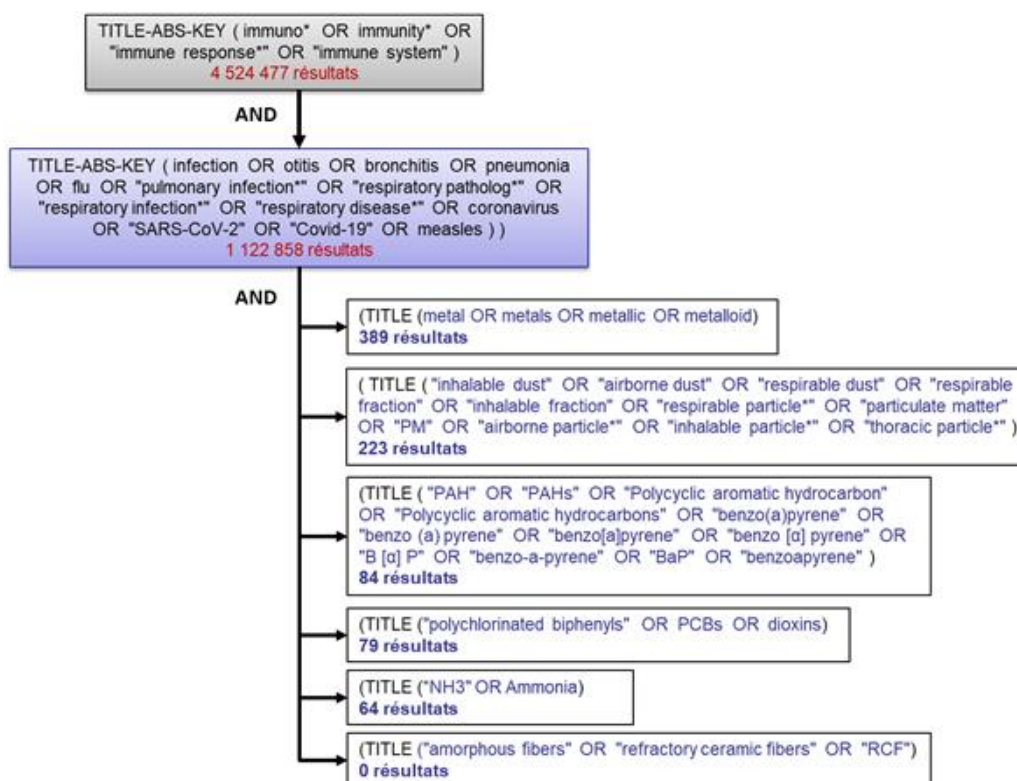


Figure 25 : Requêtes bibliographiques conduites sur les effets immunologiques des substances ou familles chimiques fréquemment identifiées en lien avec les activités de gestion des ordures ménagères.

De manière cohérente avec les constats préliminaires, des articles scientifiques relatent les effets immunologiques des métaux, des particules/poussières, des HAP ou encore des dioxines. Également, des publications semblent disponibles en lien avec l'exposition au gaz ammoniac. En revanche, il ne semble pas y avoir de documentation concernant ce type d'effets pour les fibres réfractaires.

Concernant les éléments métalliques, des analyses complémentaires par type de métaux montrent des résultats hétérogènes. Des substances telles que le chrome VI, le plomb, le béryllium, le vanadium, le cobalt ou le nickel sont associées à un nombre de publications inférieur à 50. Pour l'aluminium, l'arsenic, le fer, le cadmium, le cuivre ou le calcium, les résultats dépassent la centaine de publications, voire le millier dans le cas du fer.

En complément, une analyse bibliométrique croisant des mots clés relatifs aux infections respiratoires avec des mots clés se rapportant aux activités professionnelles de gestion des déchets laisse supposer que ce sujet est traité dans la littérature (Figure 26).

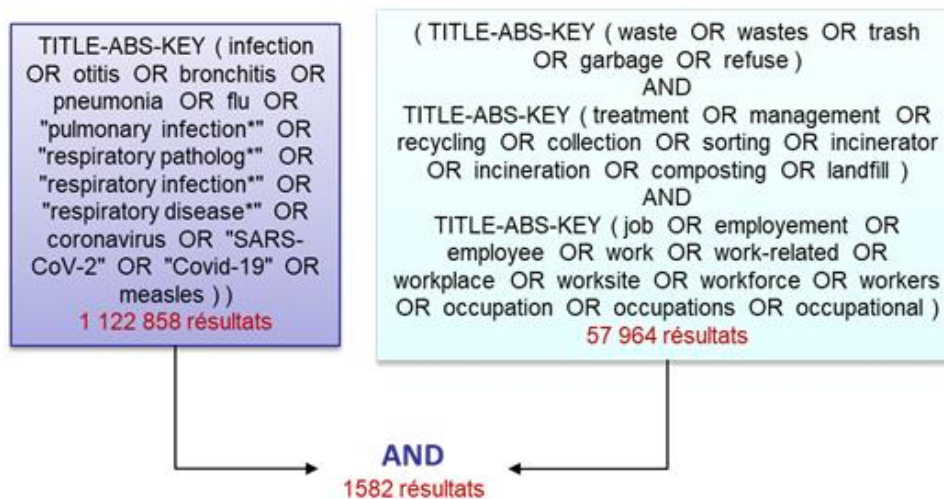


Figure 26 : Requête bibliographique infections respiratoires et travailleurs des déchets

Perspectives

Ces premières investigations semblent indiquer que certaines substances chimiques auxquelles sont exposés les travailleurs des déchets peuvent interagir avec le système immunitaire et potentiellement jouer un rôle dans la promotion des infections. La mise en évidence au cours de l'instruction de l'expertise de co-expositions à des substances chimiques et à des agents biologiques à certains postes de travail pourrait justifier l'étude approfondie de ce type d'interactions. L'observation du développement d'infections, notamment respiratoires par les travailleurs en lien avec certaines activités pourrait aussi appeler à une réflexion sur ces possibles interactions.

6.1.4.2 Interactions entre les déterminants de la santé mentale

Pourquoi privilégier une problématisation sous l'angle de la santé mentale plutôt que du stress

La notion de « stress » peut être scientifiquement mobilisée pour décrire des stimuli ou problèmes psychiques, notamment en milieu professionnel (Loriol 2014; Lhuillier 2010). Néanmoins, cette notion reste limitée pour appréhender l'ensemble des dynamiques sociales comme subjectives animant les individus en situations de travail. Celles de santé mentale ou santé psychique semblent plus à même d'en rendre compte.

La santé mentale

Selon les disciplines ou institutions, les définitions, approches ou « portes d'entrée » dans la santé et la maladie mentales sont nombreuses. Sans rendre compte ici de cette diversité, il est pertinent de rappeler l'importance, intellectuelle et sociale, d'une approche la plus intégrée possible de la santé psychique. Cette appréhension englobante se retrouve régulièrement dans les expertises de l'OMS (World Health Organization 1985; 2014; World Health Organization Europe 2009).

Selon l'OMS, la santé mentale est un « état de bien-être qui permet à chacun de réaliser son potentiel, de faire face aux difficultés normales de la vie, de travailler avec succès et de manière productive, et d'être en mesure d'apporter une contribution à la communauté ». Elle ne doit pas être considérée uniquement comme l'absence de troubles mentaux mais comme faisant partie intégrante de la santé au sens large. Cette approche n'est pas sans faire écho à la définition de la santé de manière générale donnée par l'OMS dans sa Constitution, à savoir un état complet de bien-être physique, mental et social non réductible à une absence de maladie ou d'infirmité.

Il est ainsi possible de distinguer trois dimensions de la santé mentale, à savoir la santé mentale positive, la détresse psychologique réactionnelle (ou souffrance psychique) et les troubles psychiatriques (ou troubles mentaux). Cette distinction a été proposée lors de la première Conférence ministérielle européenne de l'OMS sur la santé mentale qui s'est tenue à Helsinki en janvier 2005. Tenant compte de ces dimensions, le champ de la santé mentale peut être modélisé au croisement de 2 continuums : un « continuum santé mentale », qui s'étend de la détresse psychologique à la santé mentale optimale, et un « continuum maladie mentale », qui s'étend de l'absence de symptômes de maladie mentale à la maladie mentale grave.

De nombreux facteurs jouent un rôle dans la détermination du degré de santé mentale d'un individu à un moment donné. Ces déterminants peuvent être socio-économiques, biologiques et environnementaux, incluant l'environnement de travail. Les conditions de travail sont notamment un déterminant important de la santé mentale. Toujours selon l'OMS, « *la santé mentale et le bien-être psychologique dépendent non seulement des ressources psychiques d'une personne mais aussi du contexte social dans lequel elle se trouve et de l'environnement dans lequel elle évolue. Ces déterminants s'influencent mutuellement de façon dynamique et peuvent tout autant menacer ou protéger l'état de santé mentale de la personne* » (World Health Organization 2012).

Sociaux, socio-économiques, biologiques, psychosociaux, personnels, (extra)professionnels, démographiques, socio-émotionnels : ces qualifications des déterminants de la santé mentale sont multiples. Quand les interrelations sont complexes entre le social et l'économique, ou encore entre l'individuel et le social comme l'illustre la question du genre (Allen et al. 2014) ou encore celles des addictions, elles restent schématiques et leurs frontières poreuses. Dans une perspective de typologisation, donc de simplification, ces catégorisations sont néanmoins utilisables en première intention.

Déterminants de la santé mentale

Il est possible de catégoriser les déterminants à travers le modèle dit « bio-psychosocial », suivant lequel la santé mentale correspond à un processus dynamique résultant de facteurs biologiques, psychologiques et sociaux en interactions constantes et pouvant évoluer tout au long de la vie. Sur la base de cette approche, nous proposons ici de distinguer

schématiquement deux groupes principaux de déterminants : les déterminants dits « personnels » et les déterminants « sociaux » (Tableau 2).

Tableau 2 : Déterminants de la santé mentale

Déterminants « personnels »	Déterminants « sociaux »
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Age ➤ Sexe ➤ Génétique ➤ Etat de santé préexistant ➤ Comportements individuels 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Événements de l'enfance ➤ Caractéristiques sociodémographiques : genre, ethnique ➤ Education ➤ Cadre de vie* : habitat, transport, alimentation, hygiène, soins ➤ Tissus familial et social ➤ Normes sociales ➤ Facteurs socioprofessionnels : trajectoires et situations professionnelles*, revenus, emploi (existence, type), expositions, conditions et organisation de travail, tissu professionnel

*Ces aspects devant se penser à la fois en termes de possibilité d'accès et de « qualité »

Certaines interactions documentées

Une recherche bibliographique rapide a permis d'identifier de la documentation concernant les interactions entre certains des déterminants précités et leurs liens avec des effets sur la santé physique et/ou mentale. Le tableau ci-dessous décrit les interactions faisant l'objet d'études (Tableau 3).

Tableau 3 : Interactions entre déterminants faisant l'objet d'études

Facteurs organisationnels et psychosociaux	
Dares : Exploitation des enquêtes « Sumer » et « Conditions de travail ». Le cumul de contraintes organisationnelles (manque autonomie, pression temporelle) associé à l'insécurité socio-économique induisent une baisse du niveau de bien-être psychologique et des limitations fonctionnelles plus fréquentes.	(Coutrot and Sandret 2015; Beque and Mauroux 2018; Waltisperger 2007; Beque 2014; Holman 2013; Parent-Thirion et al. 2016; Coutrot 2018; DREES and Santé publique France 2017)
NRCWE : Etude des interactions potentielles entre les facteurs ergonomiques (port de charges lourdes) et les facteurs psychosociaux (stress) professionnels et leurs effets sur la grossesse et le développement foetal	(Sejbaek et al. 2018)
Facteurs organisationnels, psychosociaux et physiques (contraintes posturales)	
Irset Angers (Institut de recherche en santé, environnement et travail) Equipe Ester (épidémiologie en santé au travail et ergonomie) : Dans la population salariée française, les contraintes industrielles, les normes de production ainsi que le manque de flexibilité, la surveillance hiérarchique et la polyvalence des postes de travail sont positivement associées à l'exposition à une contrainte posturale, quel que soit le genre. Un environnement psychosocial délétère (faible soutien social, faible utilisation et développement des compétences et forte demande psychologique) est associé à un risque accru	(Bertin et al. 2018)

d'exposition à une contrainte posturale. Les contraintes posturales sont elles-mêmes associées aux troubles musculo-squelettiques (TMS).	
BAuA : Etude du rôle des interactions entre les facteurs de risque spécifiques liés à la nature du travail (ex : application de forces importantes sur l'organisme, activités manuelles répétitives, postures défavorables ou une inactivité physique forcée), les facteurs psychosociaux liés au travail et les questions d'organisation du travail dans la genèse des TMS.	(BAuA 2014)
NRCWE : Etude des interactions potentielles entre facteurs ergonomiques/physiques et facteurs psychosociaux professionnels et leur rôle dans le développement de TMS	(Karstad, Rugulies, et al. 2018; Karstad, Jørgensen, et al. 2018)
ETUI Troubles musculo-squelettiques et facteurs psychosociaux au travail	(Roquelaure 2018)
Facteurs personnels et facteurs socio-professionnels	
BAuA : Etude des facteurs potentiels de risque professionnel de maladies cardiovasculaires (MCV) dont les facteurs psychosociaux (incluant le stress), la charge physique de travail et les facteurs physiques/chimiques.	(BAuA 2014)
FIQH : Evaluation des facteurs psychosociaux au travail et associations avec la dépression et les lombalgies. Proposition d'une matrice emplois-expositions.	(Solovieva et al. 2014)
NRCWE : Etude des effets sur la descendance de l'exposition concomitante au stress au travail et au stress dans la vie privée pendant la grossesse	(Liu et al. 2019; Pape et al. 2021)
Anact : Etude des effets cumulés des expositions aux risques dans la réalité du travail pour des populations en situation d'emploi fragile (ou précaire). Proposition d'un modèle explicatif des expositions aux risques, de leur cumul et intégrant les caractéristiques des personnes exposées : âge, genre, expérience, statut...	(Burens et al. 2011)

Analyse bibliométrique des interactions entre déterminants

En complément, des requêtes bibliographiques ont été testées sur Scopus.

✓ **Requêtes « simples », par groupes de mots-clés**

Tout d'abord, cela a consisté à lister différents groupes de mots-clés anglophones relatifs à la santé mentale et aux déterminants « personnels » et sociaux. Les mots-clés choisis renvoient à des catégories générales, sans déclinaisons de maladies, problèmes ou facteurs de risque spécifiques.

En termes de mots clés retenus et de volumes de données associés, on observe les résultats suivants (Tableau 4) :

Tableau 4 : Résultats des requêtes simples « santé mentale » et « déterminants de la santé mentale »

Groupe	Mots clés	Champ	Nombre de publications
Santé mentale	((mental W/0 health OR mental W/0 condition) OR (mental W/0 disorder OR mental W/0 disease OR mental W/0 distress OR psychological W/0 hardship OR psychological W/0 distress AND psychological W/0 strain OR psychological W/0 disorder OR psychic W/0 distress OR psychic W/0 disorder OR psychic W/0 disease OR psychic W/0 hardship OR psychic W/0 strain OR brain W/0 disorder) OR (psychiatric OR neuropsychiatric))	TITLE ABSTRACT KEYWORDS	414 409
Situation professionnelle	(work* W/0 situation) OR (professional W/0 situation) OR (professional W/0 status) OR (employment W/0 status) OR (employment W/0 situation) OR (occupation*) OR (job) OR (work*))	TITLE ABSTRACT KEYWORDS	7 995 192
Déterminants « personnels »	((personal W/0 risk W/0 factor) OR (genetics OR age OR sex OR ethnic*) OR (health W/0 status OR existing W/0 condition OR health W/0 condition OR state AND of AND health) OR (behaviour OR behavior))	TITLE ABSTRACT KEYWORDS	12 702 814
Déterminants sociaux	((socioeconomic W/0 status) OR (social W/0 status) OR (social W/0 determinant) OR (community W/0 factor) OR (social W/0 factor) OR (economic W/0 status) OR (economic W/0 determinant) OR (economic W/0 factor)	TITLE ABSTRACT KEYWORDS	265 127

✓ **Requêtes par croisements de groupes de mots-clés**

Des multiples croisements de requêtes ont ensuite été opérés. Les plus pertinents sont présentés dans la Figure 27 :

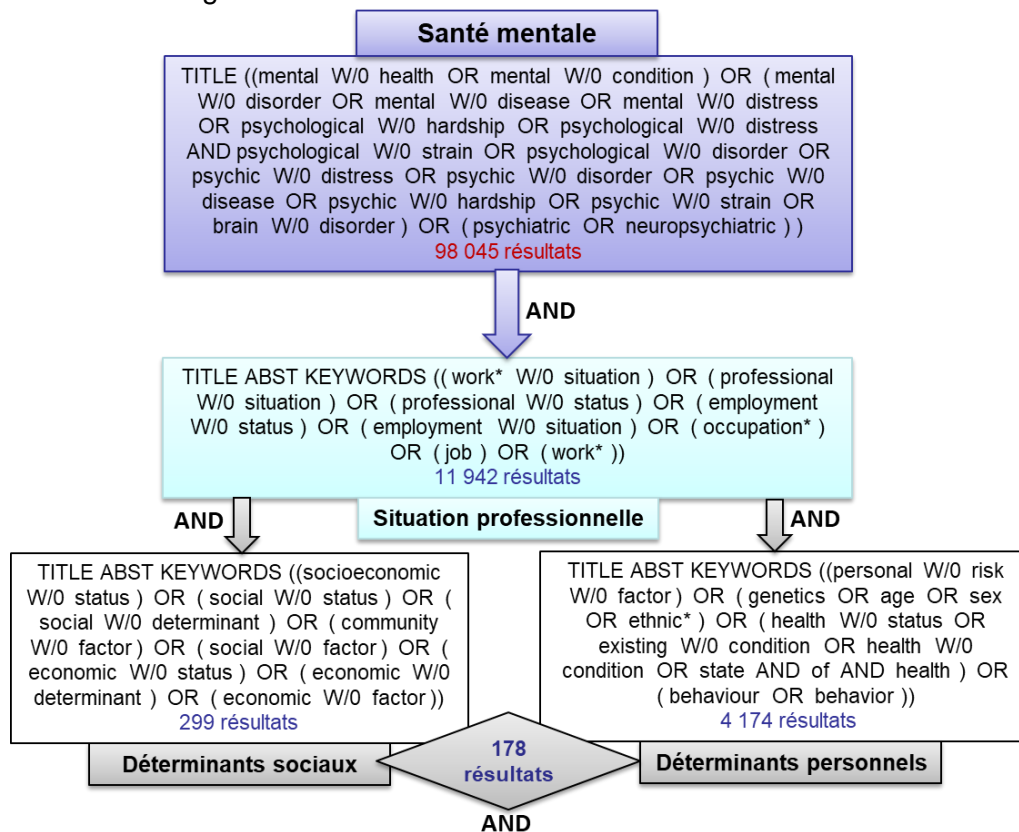


Figure 27 : Croisements de requêtes « santé mentale » et « déterminants de la santé mentale »

✓ **Test de requêtes intégrant des mots clés « travailleurs des déchets »**

En complément, le groupe de mots clés « santé mentale » a été croisé avec des mots clés se rapportant aux activités professionnelles de gestion des déchets (Figure 28). Le faible nombre de publications obtenu laisse supposer que ce sujet est relativement peu traité dans la littérature à travers le prisme spécifique des travailleurs sujets de notre étude.

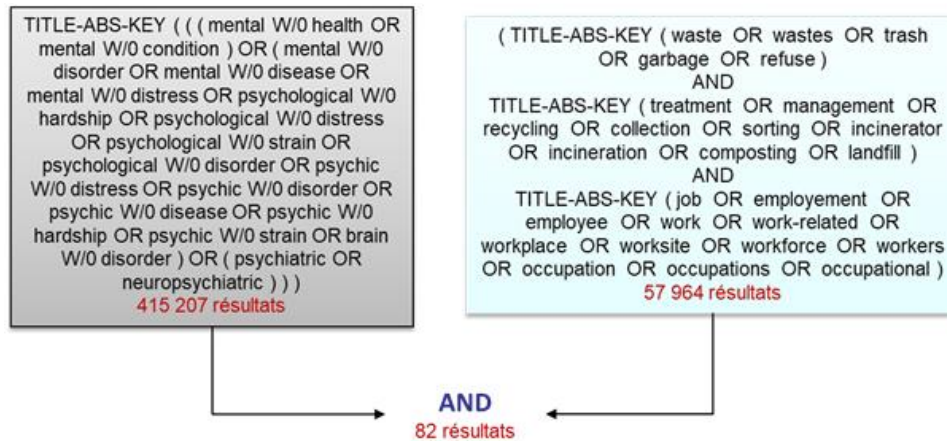


Figure 28 : Requête bibliographique santé mentale et travailleurs des déchets

Perspectives

Ces résultats sont de prime abord complexes à appréhender. En ce qui concerne les aspects volumétriques, on constate toutefois qu'un croisement de requêtes avec des champs variés permet de réduire de manière significative certains corpus (à moins de 500 publications).

Dans tous les cas, il est nécessaire de procéder à une lecture a minima des titres et résumés pour renseigner le niveau de pertinence des publications, et d'établir un lien éventuel entre volume de publication et niveau de documentation effective du sujet.

Par ailleurs, les corpus constitués présentent un intérêt non négligeable. Même s'ils n'abordent pas un secteur d'activité en particulier comme celui des déchets et interrogent ainsi sur la transposabilité des résultats, ils pourraient apporter des éléments utiles de compréhension des interactions entre santé mentale et facteurs biologiques par exemple.

6.1.5 Conclusion

Cette saisine sur l'analyse des facteurs auxquels sont exposés les travailleurs impliqués dans les activités de collecte, tri et traitement des ordures ménagères a permis de soulever plusieurs questions liées à l'exposome. En particulier, ont été questionnés les impacts sur la santé physique et/ou mentale d'une exposition à des mélanges de substances chimiques ; d'une interaction entre agents chimiques et agents biologiques ; d'une interaction entre agents chimiques, biologiques et facteurs psychiques. Ce dernier type d'interaction met à jour l'imbrication des logiques personnelles, sociales et professionnelles. Sur ce dernier point, d'importantes contraintes organisationnelles et relationnelles caractérisent notamment les métiers de gestion des déchets. Une première étude de la littérature a montré qu'une approche exposome peut être intéressante pour mieux appréhender l'état de santé de ces travailleurs exposés à divers dangers. Ainsi, il a été observé que certaines substances chimiques auxquelles sont exposés les travailleurs des déchets peuvent interagir avec le système

immunitaire et potentiellement jouer un rôle dans la promotion des infections. Une étude approfondie de ce type d'interactions pourrait être menée lors de l'instruction de l'expertise sur la base de ces premières données. En ce qui concerne les interactions impliquant des contraintes organisationnelles et relationnelles comme des expositions chimiques et physiques, le corpus de données, bien qu'hétérogène, encourage l'étude de leur lien avec la santé mentale et plus largement l'état de santé global de ces travailleurs.

6.2 Valeurs de référence

Pour la possibilité d'intégrer le concept de l'exposome dans la création d'un guide unique méthodologique relatif au choix et à l'élaboration de valeurs de référence en population générale et professionnelle.

6.2.1 Contexte

Comme décrit dans le chapitre 4.6, l'Anses est en charge de l'établissement de valeurs de référence (VR). Pour cela, l'Anses a produit plusieurs guides méthodologiques permettant de choisir (Anses 2012) et de construire des VR :

- Le guide d'élaboration des VTR (Anses 2017g).
- La méthode d'élaboration de VGAI (Anses 2016d).
- Le document de référence pour l'élaboration de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel (VLEP et VLB/VBR) (Anses 2017c).
- Le guide d'évaluation des risques sanitaires liés aux situations de dépassement des limites et références de qualité des EDCH (Anses 2007b) et la méthode d'évaluation des risques sanitaires liés à la présence de résidus de médicaments dans les EDCH (Anses 2013c).
- Des travaux sur la proposition de VTR et de VGAI pour des mélanges de substances sont actuellement en cours.

Lors de l'élaboration des VR, les populations sensibles sont considérées *via* le choix de l'effet critique et de l'étude clé (données mettant en évidence des effets pour les populations sensibles quand elles sont disponibles) et par l'ajout d'un facteur d'incertitude interindividuel. Celui-ci tient compte de la variabilité potentielle de la réponse au sein de la population humaine, cette variabilité pouvant être liée à la constitution génétique, l'âge, le sexe, le mode de vie, l'état de santé, à des différences de réponses toxicocinétiques (polymorphismes génétiques dans les enzymes du métabolisme par exemple) ou toxicodynamiques (sensibilités différentes au niveau de la cible, maladie héréditaire entraînant une déficience des réparations de l'ADN). Ainsi, ce facteur tient compte des différences de réponse entre une personne moyenne et une personne sensible dans la population d'intérêt. Des recommandations spécifiques sur le choix de ce facteur lorsque les enfants sont considérés comme population sensible sont disponibles dans le guide « VTR » (Anses 2017g). À titre d'exemple, plusieurs VR ont ainsi pu être élaborées à partir d'effets critiques observés chez des populations sensibles lorsque les données étaient disponibles :

- Pour le NO₂ (Anses 2013d) :
 - VGAI court terme : l'Anses a retenu la VGAI élaborée par l'OMS (World Health Organization Europe 2010) fondée sur la modification de la fonction respiratoire

et augmentation de la réactivité des voies respiratoires chez des sujets asthmatiques.

- VGAI long terme fondée sur la survenue de symptômes respiratoires chez des enfants.
- Pour le cadmium (Anses 2017e), la VTR chronique est fondée sur le risque d'ostéoporose ou de fractures osseuses observé chez des femmes ménopausées.
- Pour le valproate de sodium (Anses 2021k) : des VTR reprotoxiques pour les voies orale et respiratoire et une VLEP-8h ont été élaborées sur des malformations congénitales majeures chez des nouveau-nés de mères épileptiques exposées lors de leur grossesse.

A noter que même si ces guides comportent des lignes directrices communes, ils présentent des différences en termes de méthodologies et de terminologies, etc. en partie liées à l'application de ces VR dans des domaines variés (population générale/travailleurs, valeurs guides dans l'eau/air, etc.).

6.2.2 Objectif de la saisine

En 2020, l'Anses s'est donc auto-saisie afin de proposer un guide unique méthodologique relatif au choix et à l'élaboration de valeurs de référence en population générale (VTR, VGAI, VG EDCH) et professionnelle (VLEP, VLB/VBR). Ce guide sera constitué à partir de la fusion des guides existants (Anses 2007b; 2012; 2013d; 2016d; 2017c; 2017g) en harmonisant les méthodes d'élaboration autant que possible et en l'actualisant par des nouveaux développements méthodologiques. Par exemple, l'Anses a réalisé récemment des expertises en lien avec les valeurs de référence pour des mélanges de substances et intégrera cette méthodologie dans ce nouveau guide.

6.2.3 Recommandations du GT exposome

A l'occasion de la réalisation de ce nouveau guide, le GT exposome considère l'importance de systématiser l'identification et la prise en compte des populations sensibles dans la construction des VR, en intégrant des populations qui ont été moins considérées jusqu'à présent. Il propose aussi de s'intéresser de manière plus large à la prise en compte des populations sensibles dans les évaluations des risques et lors de l'établissement des recommandations associées. Les éléments bibliographiques présentés ci-dessous éclairent sur le fait que, bien que les populations sensibles soient aujourd'hui considérées dans le choix et l'établissement de VR, des évolutions sont nécessaires pour une prise en compte plus affinée de celles-ci dans la pratique.

Pour de nombreux agents chimiques, les enfants et les femmes enceintes sont identifiés comme étant des populations sensibles et font ainsi l'objet d'analyses spécifiques en matière de danger et/ou d'exposition. Cependant, d'autres populations pouvant présenter des sensibilités plus fortes à certaines substances comme les personnes âgées, ou atteintes de maladies chroniques, de troubles nutritionnels ou d'insuffisance rénale, respiratoire ou cardiaque sont rarement retenues pour la détermination des VR du fait du peu de données qui ne permet ni de les identifier, ni d'établir des VR. Plusieurs exemples illustrent ce déficit. Ainsi, le fluor dont on connaît depuis longtemps la capacité à se fixer sur les tissus osseux et les dents possède également des propriétés neurotoxiques, néphrotoxiques et hépatotoxiques (Grandjean 2019; Dharmaratne 2019; Malin et al. 2019; Perera et al. 2018). Plusieurs travaux

menés chez l'animal et chez l'humain montrent que chez des adultes et des enfants ayant une insuffisance rénale, les niveaux circulants en fluor peuvent être multipliés par 5 et les effets toxiques nettement plus marqués (Ibarra-Santana et al. 2007; Lucas and Roberts 2005). Certains de ces travaux font état d'effets potentialisateurs des métaux lourds et de l'aluminium sur la toxicité du fluor. À noter que dans son avis du 4 janvier 2005 sur les fluorures présents dans l'eau, l'AFSSA mentionne « la part essentielle d'élimination du fluor se faisant par voie urinaire, une attention particulière doit être portée aux personnes souffrant d'insuffisance rénale », mais que ce groupe n'est pas pris en compte dans l'élaboration de la VTR (6 mg/j, comme c'est le cas également dans celle proposée par l'OMS) (Anses 2007b).

Comme souligné dans le Lautenberg Toxic Substances Control Act aux États-Unis (Koman et al. 2019), c'est donc à la fois la sensibilité de sous-populations (au-delà des enfants et des femmes enceintes) et la co-exposition de ces sous-populations à plusieurs substances chimiques pouvant interagir entre elles qui doivent être prises en compte en évaluation des risques chimiques. La nécessité d'intégrer dans l'évaluation des risques, l'exposition à plusieurs facteurs de stress chimiques ainsi que la variabilité de la susceptibilité biologique avait déjà été mise en avant par le passé (Woodruff et al. 2008) (Figure 29).

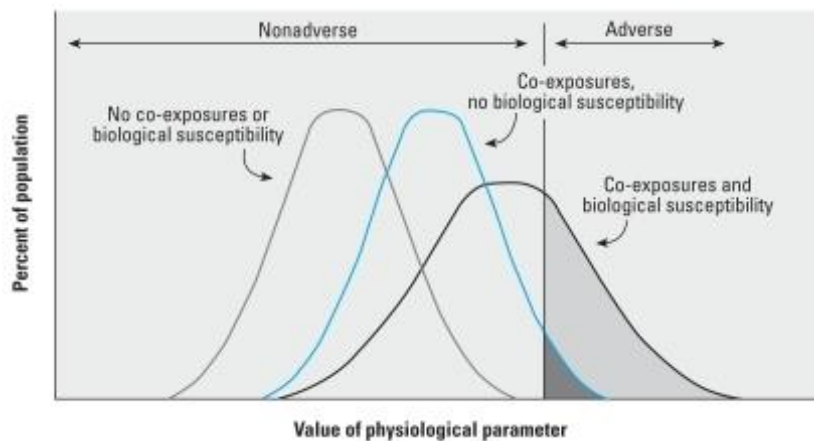


Figure 29 : Influence du contexte chimique et biologique en matière de danger (Woodruff et al., 2008)

Dès lors la question qui se pose est de savoir s'il existe des populations sensibles, non prises en compte jusqu'à présent, pour lesquelles les facteurs d'incertitude retenus sont insuffisamment protecteurs.

Dans une étude visant à déterminer si les populations asthmatiques (environ 1/10 de la population générale en Europe) étaient protégées par les DNEL (Derived no Effect Level) aiguë par inhalation, retenues dans le cadre de la réglementation REACH pour les populations générales et professionnelles, Johansson et al. (2016) indiquent (1) qu'il existe un manque général de données sur les asthmatiques ; (2) que les données disponibles sur les asthmatiques ne sont pas utilisées autant qu'elles le pourraient dans la dérivation des DNEL ; (3) que plusieurs des DNEL par inhalation retenues dépassent ou sont proches des valeurs NOAEC et/ou LOAEC pour les asthmatiques, indiquant des marges de sécurité faibles ou inexistantes. En conclusion, ces auteurs regrettent que les asthmatiques soient exclus en tant que groupe d'intérêt dans l'établissement de nombreuses VR, en particulier professionnelle (Johansson et al. 2016).

Johanson (2020) a cherché à savoir dans quelle mesure l'asthme est pris en compte lors de la fixation des VR aiguës en population générale et professionnelle (Johanson 2020). Il a constaté que les études expérimentales comparant des sujets sains et asthmatiques sont

souvent peu concluantes et que les études disponibles sont sous-utilisées, tant par les comités d'experts que par l'industrie. Les données relatives à quelques agents irritants suggèrent que les asthmatiques sont jusqu'à trois fois plus sensibles que les sujets sains. Les données les plus abondantes, qui concernent le dioxyde de soufre, montrent une sensibilité neuf fois plus importante pour les asthmatiques, suggérant l'application par défaut d'un facteur de 10 lors de la fixation des VR pour les irritants. Dans une revue récente de la littérature sur le lien entre exposome et asthme, Guillien et al. (2021) font état de la plus grande sensibilité des individus asthmatiques à plusieurs familles de polluants présents dans l'air tels que les particules en suspension, les dioxydes d'azote ou de soufre, ou encore l'ozone et soulignent le manque de données sur les interactions complexes et les effets des mélanges (Guillien et al. 2021).

De façon plus générale, dans son rapport intitulé « Study for the strategy for a non-toxic environment of the 7th EAP - Sub-study c: Protection of children and vulnerable groups from harmful exposure to chemicals » publié en août 2017 (European Commission. Directorate General for the Environment et al. 2017), la Commission Européenne fait état d'insuffisances en matière d'évaluation des risques en précisant notamment :

- « Inconsistencies in the protection of vulnerable groups in relation to specific categories of relevant chemicals legislation, e.g., legislation related to work, food, products, and environment. In each of these categories, there are pieces of legislation that consider vulnerable groups, while other legislation sharing the same objectives does not consider vulnerable groups in its provisions. »
- « EU risk assessments typically focus on single substances and do not consider the risks to children and other vulnerable groups from combined exposure to toxic chemicals. Therefore, a regulatory approach for cumulative risk assessment needs to be developed. »
- « Current risk assessment methodologies do not cater for the diverse circumstances of vulnerable populations, whose consumption patterns and exposure levels may differ significantly due to factors such as age, geographical location and lifestyle factors ».

Si sur ce dernier point, l'accent est mis sur l'exposition, le GT considère cependant que la remarque vaut également pour la caractérisation du danger et ainsi pour la détermination des VR.

6.2.4 Actions et ressources mises en œuvre

Le GT propose les 4 actions suivantes pour mieux intégrer les populations sensibles dans l'établissement de VR et lors de l'évaluation des risques sanitaires :

1. Proposer une définition des populations sensibles, vulnérables et à risque qui seront intégrées dans le glossaire du nouveau guide, et dans d'autres documents sur les principes d'expertise de portée plus générale.
2. Introduire une étape d'identification des populations sensibles dans le processus d'élaboration des VR. Il est proposé que dans le nouveau guide, il soit fait référence au rapport du GT exposome et que les éléments de la partie 6.2.4.2 soient ajoutés au modèle des rapports d'élaboration des VR et que cette étape apparaisse dans le schéma synthétique d'élaboration des valeurs de référence associé au guide. De plus, il est recommandé qu'un chapitre y soit consacré systématiquement dans tous les rapports d'élaboration des VR.
3. Elaborer une démarche pour la prise en compte des populations sensibles lors de la construction des VR.

4. Proposer une réflexion sur la prise en compte des populations sensibles lors de l'évaluation des risques et de l'établissement des recommandations.

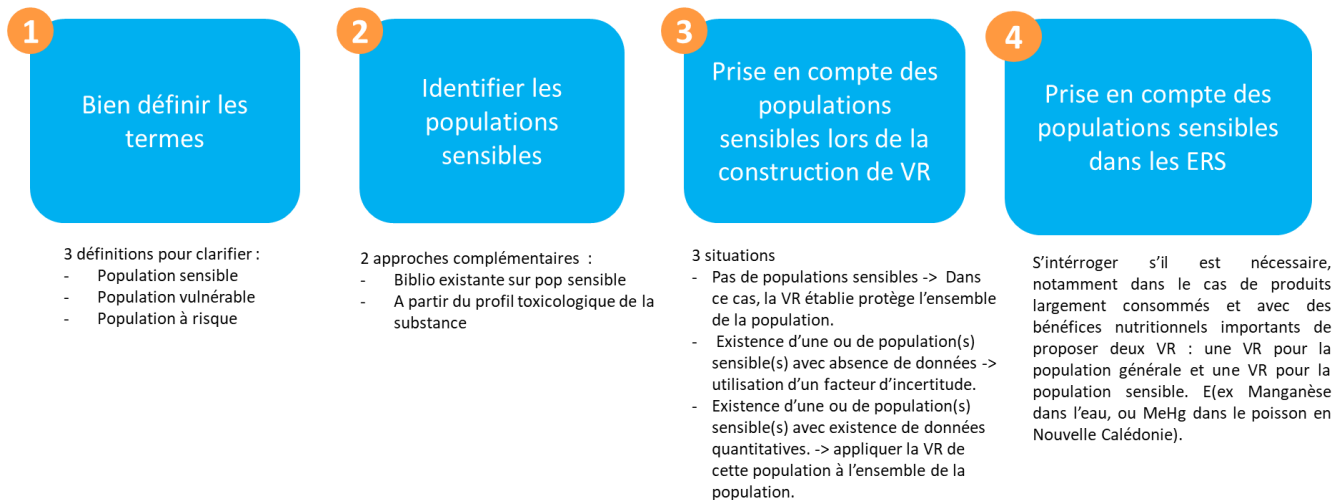


Figure 30 : Les 4 actions proposées par le GT exposome sur la prise en compte des populations sensibles pour l'établissement des valeurs de référence.

6.2.4.1 Proposition de définitions

Il a été constaté que, dans les différentes productions de l'Anses (guides, avis, rapports, notes d'appui scientifique et technique), il est fait usage de différents termes comme « population vulnérable » et « population à risque » pour désigner des populations sensibles. Après réflexions et échanges internes, le GT recommande une harmonisation avec les définitions ci-dessous :

Population sensible* : groupe d'individus pour lesquels la réponse à un agent chimique, physique ou biologique se produit, du fait de facteurs intrinsèques aux individus de ce groupe, à un niveau d'exposition significativement plus bas que pour la population générale. Il s'agit par exemple des enfants, femmes enceintes, personnes asthmatiques, personnes immunodéprimées, personnes en surpoids et obésité, insuffisants respiratoires chroniques, ou encore présentant des spécificités comme l'anxiété, une ou des maladies mentales.

Population vulnérable* : ce groupe comprend outre les populations sensibles, les personnes, qui en raison de facteurs extrinsèques : sociaux (e.g. isolement, barrières culturelles, accès à l'information), économiques (e.g. précarité/pauvreté, typologie d'emploi occupé), environnementaux (e.g. habitat, localisation géographique) ou comportementaux (e.g. comportement alimentaire), peuvent être soumis à une exposition plus élevée à certains agents chimiques, biologiques ou physiques.

*Pour plus de lisibilité, le GT recommande de privilégier l'utilisation de **population sensible** lorsque seuls des facteurs intrinsèques sont en cause plutôt que l'utilisation de **population vulnérable**.

Population à risque : groupe d'individus ayant un niveau d'exposition à un agent chimique, physique ou biologique présentant un risque pour leur santé. Par exemple, dans le cas d'un agent chimique ou physique, il peut s'agir des individus ayant des expositions supérieures à la VTR. De même, il peut s'agir d'un groupe d'individus présentant des inadéquations au regard d'apports nutritionnels attendus pour être en bonne santé. La population à risque peut inclure des individus dits sensibles ou vulnérables mais pas nécessairement.

6.2.4.2 Identification des populations sensibles

Systématiser l'étape d'identification des populations sensibles lors de la construction des VR en ajoutant un chapitre dédié dans tous les rapports d'expertise. Ce chapitre décrira les données disponibles dans la littérature scientifique ou, *a contrario*, précisera s'il n'y en a pas. L'intérêt d'isoler sous un même chapitre, une analyse des populations sensibles est multiple :

- Etudier l'ensemble des populations sensibles différentes et estimer si possible leur étendue respective au sein de la population française,
- Justifier sur quelle population sensible il est le plus pertinent de construire la VR (en fonction du degré de sensibilité et de l'étendue de cette population),
- Apporter des points de vigilance pour l'évaluation des risques sur des populations sensibles qui n'ont pas été forcément intégrées pour la construction de la VTR,
- Souligner les données à acquérir pour décrire des populations sensibles éventuelles,
- Le cas échéant, construire plusieurs VR (VR spécifique pour la population sensible v.s. VR population d'intérêt).

Deux approches complémentaires décrites ci-après sont proposées pour documenter ce chapitre.

Approche à partir de la bibliographie existante sur l'étude de populations sensibles

Cette approche se base sur l'analyse des connaissances scientifiques disponibles dans la littérature dans lesquelles pour un effet considéré, des populations sensibles ont été identifiées et étudiées pour la substance d'intérêt. En plus, des femmes enceintes et enfants généralement considérés, il est proposé que cette analyse soit élargie aux autres populations sensibles, identifiées en fonction de la substance, comme les personnes asthmatiques, personnes immunodéprimées, personnes en surpoids et obésité, insuffisants respiratoires chroniques, ou encore présentant des spécificités comme l'anxiété, une ou des maladies mentales. Les éléments suivants pourraient être rassemblés :

- Identifier et décrire les études disponibles sur les effets de la substance chez les différentes populations sensibles.
- Renseigner la prévalence de la population sensible.
- Evaluer et si possible quantifier le risque associé à cette sensibilité. Par exemple, un niveau de risque relatif deux fois plus élevé chez les asthmatiques que dans la population générale.
- Evaluer la robustesse des données et indiquer les éventuelles données manquantes.

Approche à partir du profil toxicologique de la substance

En l'absence de données dans la première approche ou en complément de celle-ci, cette deuxième approche repose sur la recherche de populations sensibles potentielles à partir de la toxicité de la substance. Elle consiste à partir des données par exemple sur la structure chimique, la cinétique et voie(s) de biotransformation, le mode d'action de la substance, etc. à estimer les variabilités des réponses toxiques, les fenêtres de toxicité et les éventuelles populations sensibles. Cette analyse peut conduire à la nécessité de générer des données pour les populations sensibles suspectées.

6.2.4.3 Prise en compte des populations sensibles lors de la construction des VTR

L'étape d'identification des populations sensibles peut conclure à :

- Aucune des données ne montre l'existence de populations sensibles. Dans ce cas, la VR établie protège l'ensemble de la population d'intérêt.
- L'existence d'une ou de population(s) sensible(s) avec absence de données ou données non exploitables pour la construction d'une VR. Dans ce cas, l'utilisation d'un facteur d'incertitude UF_D pour manque de données doit être questionné au cas par cas pour prendre en compte cette incertitude.
- L'existence d'une ou des population(s) sensible(s) avec existence de données quantitatives. Dans ce cas, il est recommandé de construire une VR à partir de cette population et de l'appliquer à l'ensemble de la population.

Toutefois, il est proposé de réfléchir à l'établissement de la VTR dans une perspective de politique publique de prévention qui soit le plus adaptée en intégrant les conséquences sanitaires secondaires possibles de leur utilisation en gestion du risque (cf. chapitre 6.2.4.4). Ainsi, pour les VR en lien avec la population générale, le GT exposome propose d'établir une VR qui protège l'ensemble de la population à partir de données issues d'une population sensible ou intégrant un facteur d'incertitude, tout en menant une réflexion plus large sur les conséquences de son application dans la population, et si nécessaire de proposer une ou plusieurs VR spécifiques de populations sensibles.

6.2.4.4 Prise en compte des populations sensibles lors de l'évaluation des risques et de l'établissement des recommandations

Le déploiement d'une démarche d'évaluation quantitative des risques sanitaires vise à proposer des recommandations pour la gestion des risques par les acteurs concernés (administration nationale ou locale, consommateurs, acteurs économiques ...).

Afin d'offrir une protection de l'ensemble de la population, les VR sont établies à partir des données issues d'étude sur la population la plus sensible quand celles-ci sont disponibles. Cependant, la confrontation à des « cas pratiques » a conduit l'Agence à identifier des cas où cette approche présente des limites, voire génère des difficultés, car elle est susceptible de conduire à des recommandations ayant des impacts plus larges que sur la substance et/ou la population considérées, posant ainsi question en termes d'approche globale de la santé.

C'est notamment le cas :

- Lorsque deux seuils existent, un seuil minimum à atteindre pour être en bonne santé et un seuil maximum à ne pas dépasser. Certains nutriments (par ex. le manganèse) peuvent en effet s'avérer nécessaires au bon fonctionnement de notre métabolisme, ce qui va se traduire par une référence nutritionnelle ou un niveau d'apport à atteindre et en même temps, cette même substance peut présenter une limite de sécurité à ne pas dépasser (en aigu ou en chronique). Ces deux seuils pouvant être différents pour certaines parties de la population, par exemple les enfants présentant un seuil maximal qui pour être respecté, nécessite la mise en place de mesures de gestion qui ne permettent pas de combler les besoins nutritionnels des adultes. Ainsi, protéger les populations sensibles peut impliquer une baisse des bénéfices pour les populations non-sensibles.
- Lorsqu'une consommation ou une activité peut présenter à la fois des risques et des bénéfices pour la santé. Par exemple : la consommation de poissons pourvoyeurs de méthyl-mercure avec des risques toxicologiques avérés mais également d'acides gras polyinsaturés à longue chaîne avec des bénéfices nutritionnels importants. Ainsi, agir pour protéger la population contre une substance nocive peut conduire à des effets

néfastes par ailleurs comme la diminution des apports nutritionnels ou encore une substitution par des aliments contenant d'autres substances nocives et ainsi provoquer un « switch » d'exposome (ex saisine Nouvelle Calédonie ou Switch de l'exposome pour le chlordécone 6.4.3.3).

Dans les deux cas, appliquer à la population générale un seuil qui découle d'une fraction de celle-ci présentant une sensibilité avérée peut conduire à priver de bénéfiques une partie non sensible de la population. Au-delà de l'absence de bénéfiques (ici nutritionnels), la recherche de substituts (par exemple viande en substitution au poisson ou eau en bouteille en cas de décision de non distribution) peut également s'avérer non neutre en termes sanitaire, économique ou environnemental.

Il apparaît délicat - de prime abord – d'identifier au moment de l'établissement de la VR le besoin d'effectuer cette distinction en l'absence de tout contexte d'expertise. *A contrario*, il est précieux dans cette logique, de documenter au mieux au sein des rapports d'élaboration d'une VR, les éléments qui permettront, en temps utiles, d'ajuster les recommandations. Cela renvoie notamment à la notion d'universalisme proportionné dans laquelle les actions doivent être universelles, mais avec une ampleur et une intensité proportionnelles au niveau de défaveur sociale. L'universalisme proportionné permet une intégration de l'approche universelle et ciblée, offrant une intervention à tous, mais avec des modalités ou une intensité qui varient selon les besoins (Poissant 2014). En lien avec le chapitre précédent 6.2.4.3 il peut alors s'avérer utile, notamment dans le cas de produits largement consommés et avec des bénéfiques nutritionnels importants de proposer deux VR : une VR pour la population générale et une VR pour la population sensible.

6.2.5 Conclusion

La fusion des guides portant sur l'élaboration et le choix des valeurs de référence (VR) en population générale et professionnelle a été l'occasion pour le GT exposome de recommander une meilleure intégration des populations sensibles dans l'établissement des VR et lors de l'évaluation des risques sanitaires. A cet égard, il a été proposé 1/ une définition des populations sensibles, vulnérables et à risque, 2/ d'intégrer de façon systématique une étape d'identification des populations sensibles dans le processus d'élaboration des VR ; celle-ci devant apparaître dans le schéma synthétique d'élaboration des VR et devant faire l'objet d'un chapitre spécifique dans les rapports ad hoc, 3/ une démarche pour la prise en compte des populations sensibles lors de la construction des VR et 4/ des pistes quant à la prise en compte des populations sensibles lors de l'évaluation des risques et de l'établissement des recommandations qui en découlent. Cet exemple a permis d'illustrer une approche plus globale en termes de prise en compte des variabilités inter-individuelles au sein d'une population. Il a également permis de mettre en évidence la mise en balance nécessaire entre a) un impact positif des recommandations basées sur la diminution du risque au sein de la population sensible et b) un impact négatif possible des recommandations pour la population non sensible.

6.3 Micro-capteurs pour le suivi de la qualité de l'air intérieur et extérieur

Pour la réflexion sur l'utilisation des données individuelles et citoyennes pour améliorer l'étude de l'exposome

6.3.1 Contexte

Le développement de systèmes capteurs pour le suivi de la qualité de l'air, également dénommés micro-capteurs ou capteurs bas-coûts connaît une expansion rapide ces dernières années. Plusieurs facteurs peuvent expliquer l'essor de ces micro-capteurs :

- Le coût d'achat initial relativement faible de ces technologies par rapport aux instruments de mesure utilisés dans les méthodes de référence.
- Leur facilité d'usage et leur adaptabilité, qui offrent des champs d'application variés et une utilisation par un public large.
- La sensibilisation croissante de la population à la pollution de l'air et à ses impacts sur la santé.
- Le développement de la recherche participative « crowdsourcing »⁶⁸ et un intérêt croissant de la population à produire des données et à les partager.
- Une demande et un intérêt croissant d'une partie de la population pour les objets connectés (internet des objets)⁶⁹.
- Un besoin d'amélioration des connaissances sur la répartition spatio-temporelle à grande échelle de la pollution de l'air, et la couverture de différents microenvironnements.
- Des progrès en ingénierie électronique et en informatique permettant la gestion des grandes quantités de données générées.

Ces technologies, du fait de leurs caractéristiques, offrent de nombreux avantages potentiels et peuvent être utilisées dans le cadre de : la surveillance réglementaire de la qualité de l'air, via notamment la cartographie, la recherche de sources d'émission, l'amélioration de la couverture temporelle, de la résolution temporelle, de la couverture spatiale, la recherche et l'implantation de sites de mesure, l'évaluation de sortie de modèles, l'évaluation de l'exposition individuelle, la gestion de procédés (ex. : régulation ventilation tunnel, aération bâtiment, etc.), la sensibilisation / vecteur de communication aux problématiques de la qualité de l'air.

De par ces nombreux champs d'application, les micro-capteurs d'air sont utilisés par un public de plus en plus large : des acteurs institutionnels impliqués dans la surveillance de la qualité de l'air, des organismes de recherche, des collectivités, des citoyens ou des associations de citoyens.

Cependant l'utilisation des micro-capteurs pose plusieurs questions, dont celles de leur fiabilité métrologique mais également de la gestion, de l'exploitation et de l'interprétation des données,

⁶⁸ Le *crowdsourcing* consiste à externaliser une tâche auprès de contributeurs amateurs

⁶⁹ Matérialisation d'Internet dans le monde réel concernant les objets, voitures, bâtiments et d'autres éléments reliés à un réseau d'Internet physique par une puce électronique, un capteur ou système capteur, une connectivité réseau permettant ainsi de pouvoir récupérer, stocker, transférer et traiter (sans discontinuité entre les mondes physiques et virtuels) les données s'y rattachant (quelle que soit sa provenance géographique). Ce terme est également connu sous le sigle anglais « IoT » (Internet of Things) (AFNOR 2021).

et *in fine* de leur pertinence pour répondre à des problématiques de qualité de l'air. En 2018, l'Organisation Mondiale de la Météo (OMM) a publié un rapport sur l'utilisation possible des capteurs « à bas coûts » (Crotwell et al. 2018). Il ressort de la littérature scientifique disponible fin 2017 que ce type de capteur présente à la fois des avantages et des inconvénients par rapport aux méthodes traditionnelles : les dispositifs plus compacts et/ou moins onéreux sont souvent moins sensibles, moins précis et moins adaptés aux caractéristiques chimiques de la variable considérée, ce qui peut être compensé par la plus grande densité du réseau d'observation que l'on peut obtenir avec ces capteurs.

De nombreux travaux mettant en œuvre des micro-capteurs ont été réalisés ou sont en cours en France et à l'étranger pour répondre à ces questions. Parmi les différentes applications des micro-capteurs, celle de l'évaluation de l'exposition individuelle est actuellement la moins étudiée.

6.3.2 Objectifs de la saisine

Dans ce contexte, la Direction Générale de la Santé (DGS), la Direction Générale de l'Energie et du Climat (DGEC) et la Direction Générale de la Prévention des Risques (DGPR) ont saisi l'Anses le 21 décembre 2018 afin de :

1. Dresser un état des lieux des travaux mettant en œuvre des micro-capteurs et des profils de leurs utilisateurs.
2. Evaluer l'intérêt et les limites, voire la complémentarité par rapport à la mesure classique, des données issues de micro-capteurs utilisés par les citoyens dans un objectif de caractérisation de l'exposition à des fins d'interprétation sanitaire.
3. Discuter du statut juridique des données générées par des micro-capteurs.

Dans la suite du document, le terme système capteur est utilisé au lieu du terme micro-capteur en lien avec les définitions proposées par l'Agence française de normalisation (AFNOR) (AFNOR 2021).

Un GT de 9 experts en métrologie, géographie, sociologie, épidémiologie et informatique a été mis en place pour conduire cette expertise. Ce GT est rattaché au CES « Evaluation des risques liés aux milieux aériens ». Le GT a travaillé entre janvier 2020 et mars 2022 en s'appuyant sur la réalisation de consultations, d'auditions et d'entretiens auprès de différents acteurs nationaux et internationaux : institutions (ISGlobal, IRSN, Inserm, JRC, AASQA, ADEME etc.), associations (APPA, FNE, Respire), fabricants, distributeurs, utilisateurs de systèmes capteurs et experts juridiques ; une revue de la littérature et une extraction de la base de données du LCSQA « Capt'Air » qui recense des projets mettant en œuvre des systèmes capteurs et répertorie des caractéristiques techniques.

En réponse aux trois objectifs de la saisine, le groupe de travail a rédigé deux rapports d'expertise publiés conjointement en Avril 2022 avec un avis (Anses 2022b) Anses, Avis relatif à « l'utilisation de micro-capteurs pour le suivi de la qualité de l'air intérieur et extérieur », (2022).

Le premier rapport d'expertise (Volume 1) (Anses 2022e, 1) vise à :

- Proposer des définitions et des connaissances pré-requises concernant les systèmes capteurs, les données générées et les acteurs entrant en jeu dans leur mise en œuvre.

- Dresser un panorama des projets portant sur l'évaluation des systèmes capteurs et des projets impliquant le citoyen, en s'appuyant sur des revues de la littérature et des rapports de référence sur le sujet.
- Etudier le cas particulier des systèmes capteurs de dioxyde de carbone (CO₂), en raison des préconisations de mesures de CO₂ dans les espaces intérieurs publics comme moyen de lutte contre la propagation de la Covid-19 et de la diversité du matériel disponible.
- Effectuer un état des lieux des études portant spécifiquement sur l'utilisation de systèmes capteurs à des fins d'évaluation de l'exposition individuelle, avec une discussion sur les apports et limites potentiels des systèmes capteurs dans le cadre d'études.
- Identifier les points clés à prendre en compte pour qu'une donnée générée par un système capteur puisse contribuer à l'évaluation de l'exposition individuelle.
- Discuter l'utilisation des systèmes capteurs à des fins d'évaluation des effets sanitaires de la pollution de l'air une fois que les données générées sont considérées « valides », c'est-à-dire qu'elles respectent les points clés de l'étape précédente.
- Discuter le cas particulier des utilisateurs de systèmes capteurs à titre privé.
- Discuter le statut juridique des données générées par les systèmes capteurs.

Le deuxième rapport d'expertise (Volume 2) dresse un état des lieux des profils et motivations des utilisateurs de systèmes capteurs (Anses 2022f, 2).

6.3.3 Recommandations du GT exposome

Lors de la présentation de la saisine au GT exposome, deux pistes d'investigations ont été proposées par le GT : 1) interroger des projets exposome susceptibles de déployer des systèmes capteurs d'air et 2) mener une réflexion sur la plus-value pour les expertises Anses d'utiliser des données d'exposition individuelles générées par des systèmes capteurs.

6.3.4 Actions et ressources mises en œuvre

En ce qui concerne le point 1, un questionnaire a été élaboré par le GT « micro-capteurs » afin de mettre en place la consultation internationale des projets exposome susceptibles de déployer des systèmes capteurs d'air. Ce questionnaire a été transmis à 4 projets de recherche exposome : le projet ATHLETE, le projet REMEDIA, le projet EXPANSE et le projet LongITools. Une seule réponse de la part de l'équipe du projet ATHLETE a été transmise à l'Anses dont les données ont été exploitées par le GT « micro-capteurs ». Dans le cadre de l'étude « d'intervention urbaine » du projet ATHLETE, des systèmes capteurs portatifs Atmotube pro[®] vont être déployés auprès de 40 enfants âgés de 9 à 11 ans des villes de Barcelone et de Bradford afin de caractériser leur exposition aux particules (PM₁, PM_{2,5} et PM₁₀) et aux composés organiques volatils (COV) et de proposer des interventions visant à réduire cette exposition. Ces systèmes capteurs ont été sélectionnés car ils sont légers et peu encombrants (donc adaptés aux enfants), peu chers, et que leur fiabilité métrologique a déjà été éprouvée. Plus généralement, d'après ISGlobal, les systèmes capteurs d'air offrent de multiples avantages dans l'étude de l'exposome : la mesure de l'exposition en temps réel et la possibilité de relier l'exposition individuelle à des localisations spécifiques (« traçage de l'exposition »), la possibilité de mesurer différents paramètres avec un seul appareil, ou de multiplier les systèmes capteurs pour avoir une vision plus complète de l'exposition à la

pollution de l'air, de pouvoir étudier des populations spécifiques, etc. En revanche, les systèmes capteurs donnent des informations sur l'exposition des participants qui ne peuvent pas être généralisée à la population générale. De plus, ces systèmes capteurs fournissent des données sur des pas de temps court et ne permettent pas l'étude des effets à long terme de la pollution de l'air. Enfin la justesse métrologique de ces systèmes capteurs est un élément critique à prendre en compte.

En ce qui concerne le point 2, les travaux de l'expertise présentés dans le volume 1 visent en partie à répondre à ces questions : quels sont les avantages et les limites des systèmes capteurs pour évaluer l'exposition à la pollution de l'air ? Comment les données générées peuvent être utilisées pour évaluer les effets sanitaires ? Une relecture de ces chapitres a été effectuée par le GT exposome. Une partie des conclusions et recommandations de ce rapport sont retranscrites ci-dessous.

De manière générale, le CES « Evaluation des risques liés aux milieux aériens » conclue que « Les systèmes capteurs offrent de nombreuses perspectives dans le domaine de l'évaluation de l'exposition individuelle. Les systèmes capteurs portatifs, du fait de la miniaturisation, sont facilement portés par les individus pendant leurs activités quotidiennes, ce qui permet d'intégrer les différents microenvironnements fréquentés et les conditions d'exposition propres à chaque individu, avec les mesures en temps quasi réel. A plus large échelle, le coût d'achat initial et l'encombrement réduit des systèmes capteurs permettent également la multiplication des points de mesure et l'instrumentation de microenvironnements jusque-là encore peu ou pas étudiés. Mais la qualité métrologique des mesures de concentration de polluant demeure la principale limite des systèmes [...] Les systèmes capteurs apparaissent donc comme des dispositifs complémentaires aux sources de données ou méthodes d'évaluation de l'exposition déjà utilisées dans le cadre d'études d'expologie. Par ailleurs, les systèmes capteurs pourraient permettre d'optimiser les cartographies (à l'échelle spatiale et temporelle) et les modèles à large échelle contribuant ainsi à une amélioration de l'estimation de l'exposition à la pollution de l'air. »

Pour une utilisation en évaluation des risques, la conclusion du CES est que « L'utilisation des données d'exposition générées par les systèmes capteurs (considérées comme valides) en vue d'EQRS (Evaluation quantitative du risque sanitaire) ou d'EQIS (Evaluation quantitative d'impact sanitaire) nécessite de s'interroger sur l'adéquation de ces données avec les relations dose-réponse établies pour une exposition horaire, journalière ou annuelle qui serviront à quantifier le risque sanitaire. Une utilisation adéquate nécessite en conséquence que les mesures de systèmes capteurs soient intégrées sur le même pas de temps que celui utilisé pour établir la relation dose-réponse. De plus, ces mesures doivent être répétées sur l'année pour être représentatives de l'exposition étudiée sur le moyen ou long terme. De surcroît, une donnée générée par un système capteur portatif, intégrant les différentes sources auxquelles est exposé un individu, ne peut être considérée comme représentative de l'exposition d'une population. Il convient donc de s'assurer que les systèmes capteurs sont déployés en nombre suffisant pour être représentatif de la population d'étude.

Par ailleurs, si les systèmes capteurs sont particulièrement d'intérêt pour l'étude des effets de la pollution de l'air à court terme au niveau de l'individu, ils peuvent également contribuer à l'évaluation des effets de la pollution de l'air sur des échelles plus larges (systèmes capteurs fixes et/ou *via* l'amélioration des cartographies et des modèles). »

Pour améliorer la qualité des données générées, des recommandations à destination des fabricants des systèmes capteurs sont proposées.

Concernant les connaissances sur les risques sanitaires liés à la pollution de l'air, le CES « recommande aux acteurs de la recherche de considérer les opportunités offertes par les systèmes capteurs pour :

- Améliorer les estimations de l'exposition individuelle.
- Acquérir des données d'exposition dans des lieux habituellement peu ou pas documentés.
- Etudier la contribution des différents microenvironnements dans l'exposition globale des individus.
- Etudier les déterminants des expositions.
- Etudier les liens entre exposition et santé. »

Il souligne aussi « que les systèmes capteurs peuvent être couplés à des appareils de mesures de la fréquence cardiaque ou de la fréquence respiratoire permettant d'étudier plus finement des indicateurs d'exposition complémentaires tels que la dose inhalée. »

6.3.5 Conclusion

Cette saisine a permis de se questionner sur les nouveaux outils de mesures individuelles de expositions et leur utilisation en évaluation des risques. Il a été conclu que les systèmes capteurs s'avèrent intéressants pour rendre opérationnel le concept de l'exposome dans les études menées dans le champ de la santé environnementale en améliorant les connaissances sur l'exposition individuelle. En effet, malgré leur qualité métrologique limitée, les systèmes capteurs offrent de nombreuses opportunités pour répondre aux différents enjeux liés à la pollution de l'air intérieur et extérieur notamment au travers d'une amélioration de la couverture spatio-temporelle et de la possibilité d'étudier les différents microenvironnements contribuant à l'exposition totale d'un individu. Ces systèmes capteurs ne sont pas adaptés pour communiquer au niveau individuel sur un risque potentiel sur la santé de l'utilisateur lié à la pollution de l'air. En revanche, la massification de données produites à titre privé pourrait permettre d'enrichir la modélisation de la pollution de l'air à partir des données produites par les réseaux de surveillance et les cartographies d'exposition de la population qui en découlent, contribuant ainsi à l'évaluation des risques sanitaires de la pollution atmosphérique à des échelles territoriales plus larges, ou au contraire plus petites.

6.4 Chlordécone

Cet exemple illustre comment l'exposome peut contribuer à replacer une analyse de risque classique dans un cadre plus large : effets combinés avec d'autres substances (organochlorés), éco-exposome (zone de pêche, sol), modifications des pratiques agricoles, comportements alimentaires et modes de préparation des aliments (type de cuisson), impacts sur le long terme de recommandations de consommation et effets sur la santé incluant une analyse des risques/bénéfices.

6.4.1 Contexte

Le chlordécone a été utilisée de 1972 à 1993 dans les bananeraies de la Martinique et la Guadeloupe pour lutter contre les charançons. Ce pesticide qui présente des dangers et des risques pour l'humain est aujourd'hui interdit, mais les populations locales restent exposées.

En effet, du fait de sa structure chimique lui conférant une forte persistance dans l'environnement, le chlordécone est encore présent dans les sols et peut se retrouver dans certaines denrées végétales ou animales, ainsi que dans l'eau de certains captages destinés à la consommation humaine ou des estuaires. Depuis de nombreuses années, l'Anses est engagée dans l'évaluation des risques alimentaires liés au chlordécone pour la population antillaise. Les actions conduites par l'Agence s'inscrivent dans le cadre des plans d'actions « chlordécone » mis en place depuis 2008 par les ministères chargés de la santé et de l'Outre-Mer.

L'Anses a publié un avis en décembre 2017 relatif à l'actualisation des données d'exposition par voie alimentaire dans le cadre du projet Kannari afin d'évaluer les risques des populations antillaises et émettre des recommandations de consommation « Santé, nutrition et exposition au chlordécone aux Antilles » (Anses 2017f). Le 10 juillet 2018, l'Anses a été saisie par la Direction générale de l'alimentation (DGAL), la Direction générale de la santé (DGS) et la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) pour mettre à jour la valeur toxicologique de référence (VTR) orale chronique (externe) du chlordécone au regard des dernières études toxicologiques et épidémiologiques et proposer si possible, une VTR interne. Une première expertise a été rendue le 11 février 2021, proposant une VTR externe de 0,17 µg/kg pc/j et une VTR interne à 0,4 µg/L de plasma (Anses 2021I).

6.4.2 Objectif de la saisine

Dans le cadre de la saisine du 10 juillet 2018, il a été demandé à l'Anses de réévaluer les risques à partir des données d'exposition externe et interne issues de l'étude Kannari » (Anses 2017f) et des VTR externe et interne publiées dans l'avis de février 2021 (Anses 2021I). Ce travail est mené par le CES ERCA *via* la nomination d'experts rapporteurs. Dans une deuxième saisine datant du 17 décembre 2019, l'Anses a été sollicitée pour évaluer la contribution de mesures différenciées de gestion des sols contaminés cultivés ou utilisés pour l'élevage pour tendre vers le « zéro chlordécone » dans l'alimentation. C'est dans le contexte de ces deux saisines que le GT « exposome » a été consulté.

6.4.3 Recommandations du GT Exposome

La voie d'exposition principale du chlordécone étant la voie alimentaire, l'approche « classique » de gestion des risques consiste à : 1) évaluer l'exposition « externe » de la population *via* les habitudes alimentaires et les données de contamination des aliments, 2) à évaluer les risques (pour différents sous-groupes) à partir cette exposition et d'une VTR externe, 3) à établir les valeurs limites maximales en résidus (LMR) à transposer par voie réglementaire, 4) à effectuer des contrôles des produits distribués. C'est ce qui a été fait pour l'essentiel aux Antilles vis-à-vis du chlordécone au cours des années 2000.

Cette approche de gestion des risques vis-à-vis du chlordécone est cependant confrontée à plusieurs problèmes dont : 1) la consommation fréquente d'aliments auto-produits et/ou de produits issus de circuits courts familiaux ne faisant pas l'objet de contrôles réglementaires, 2) un problème d'échelles, notamment temporelle, l'évolution des concentrations en chlordécone étant asynchrone entre les concentrations biologiques et environnementales rendant difficile l'évaluation de l'évolution de la situation au cours du temps à partir des seules données environnementales.

De ce fait, l'intérêt d'une approche exposome dans cette situation est double :

- Sur le plan de l'évaluation des expositions, elle conduit à recourir à des données issues de mesures réalisées dans des matrices biologiques au sein de la population afin de disposer d'une mesure intégrée (toutes sources confondues y compris les différentes sources alimentaires) de l'exposition interne (le cas échéant en intégrant d'autres composés chlorés), et de pouvoir suivre cette exposition à des fréquences « rapprochées » permettant d'évaluer les mesures de gestion.
- Sur le plan de la gestion des risques, elle conduit à : 1) développer des mesures de gestion « participatives » de réduction des produits contaminés par un usage approprié des sols, par les populations les plus à risque d'exposition élevée (membres des coopératives agricoles ou Programmes JaFa pour la population auto-productrice), 2) promouvoir à titre individuel des mesures de réduction des expositions *via* une alimentation « responsable » dont l'objectif est de réduire les aliments à risque tout en privilégiant une alimentation « locale », 3) à termes, et selon le futur avis de la HAS, mettre en place des mesures d'accompagnement, voire de suivi biomédical, pour les personnes les plus à risque de développer des troubles ou une pathologie en lien avec une imprégnation élevée à le chlordécone.

D'une certaine façon, avec l'exposome, la gestion des risques passe d'une approche régalienne préventive et prescriptive, à une approche ancrée dans une pratique de santé publique de « promotion de la santé » impliquant les populations concernées.

Le GT émet 7 recommandations pour intégrer une démarche « exposome » dans la conduite de ces deux saisines qui sont présentées dans la Figure 31. Les cinq premières recommandations listées ci-dessous sont en lien avec la saisine relative à la mise à jour de l'ERS. Les deux dernières sont relatives à la saisine sur la gestion des sols contaminés.

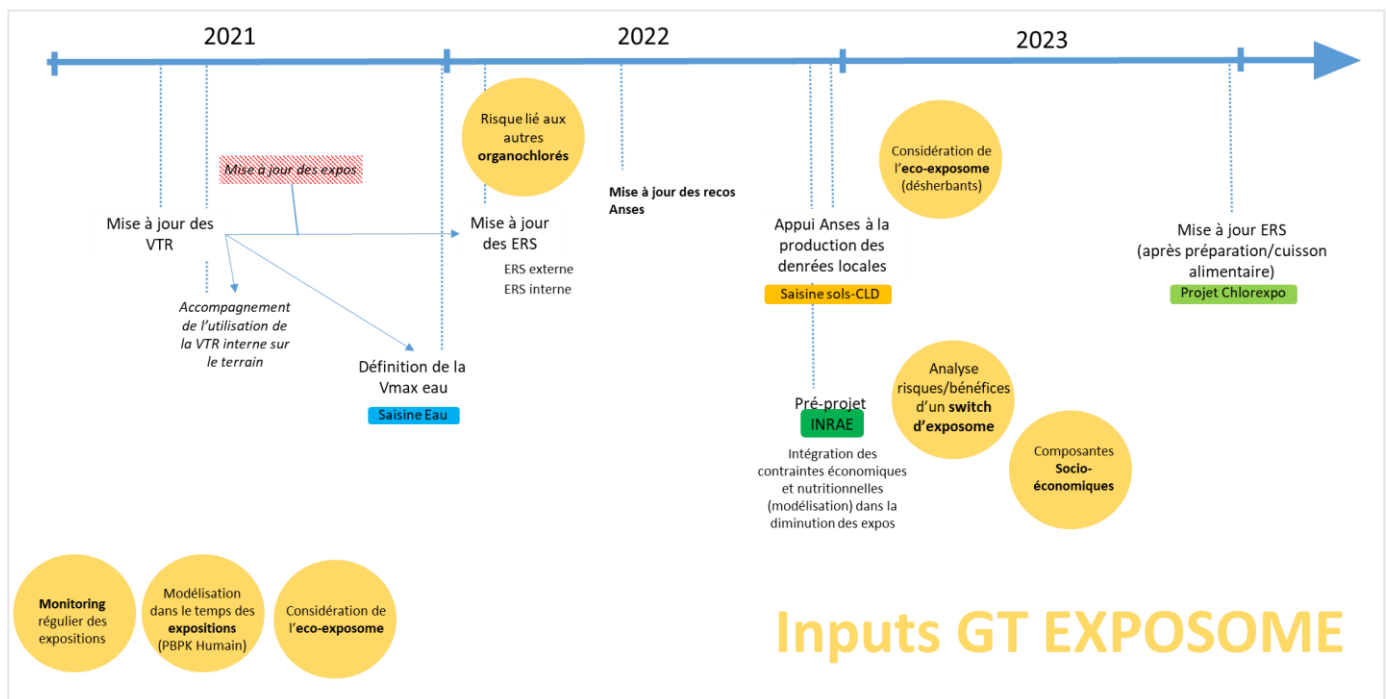


Figure 31 : Planning des travaux sur le chlordécone et intégration des recommandations (bulles jaunes) du GT exposome

6.4.3.1 Monitorer régulièrement les niveaux d'imprégnation biologique en chlordécone de la population

En référence au début des années 2000, une diminution du niveau d'imprégnation biologique en chlordécone a pu être observée dans différentes sous-populations. A contrario, l'évolution des concentrations du chlordécone dans l'environnement antillais ne peut pas être observée dans la même échelle de temps, sa demi-vie dans le sol étant extrêmement longue (plusieurs centaines d'années) comparativement à celle dans l'organisme (entre 60 et 160 jours). Il existe donc une « déconnexion » entre l'évolution du niveau de chlordécone dans la population antillaise et dans leur environnement, probablement amplifiée par les actions mises en place aux Antilles pour limiter les expositions au chlordécone (recommandations alimentaires, contrôles renforcés des aliments, pratiques agricoles, etc.). L'évaluation de l'évolution au cours du temps de l'exposition au chlordécone de la population à partir des seules données environnementales n'est donc pas appropriée.

Le GT Exposome considère qu'une analyse régulière des données de biosurveillance est essentielle pour évaluer l'impact à court terme des mesures de gestion. De plus, ces données constituent des indicateurs utiles pour orienter de façon mieux ciblée les actions préventives à engager (e.g. recommandations de production ou de consommation destinées aux populations les plus à risque comme les auto-consommateurs ou proposition d'un suivi biomédical si nécessaire). Par ailleurs, une stratégie de gestion élaborée et menée à partir de ces données de biosurveillance pourrait conduire à une implication plus forte de la population dans la résolution de cette pollution environnementale (développement de démarches individuelles responsables sur l'autoproduction et la consommation, prise en charge médicale personnalisée)

6.4.3.2 Modéliser dans le temps les expositions au chlordécone

La chlordéconémie ne reflétant que les derniers mois d'exposition (demi-vie entre 70 et 160 jours), elle ne renseigne pas sur les expositions de plus longue date, comme par exemple, celles des travailleurs agricoles des bananeraies avant 1993 (date officielle d'interdiction du chlordécone). A cet égard, le GT soutient la démarche de reconstituer l'évolution des expositions au chlordécone dans le temps à l'aide d'un modèle PBPK adapté à l'humain. Ce modèle pourrait également servir à prédire l'impact de scénarios de gestion sur la chlordéconémie de la population Antillaise.

6.4.3.3 Mener une analyse risques/bénéfices des différentes stratégies de réduction des risques

Toutes les actions de gestion mises en place à ce jour visent à poursuivre la décroissance de la chlordéconémie dans la population antillaise. Une des questions soulevées par le GT Exposome est de savoir si une évolution induite du comportement alimentaire actuel des antillais par ces mesures de gestion ne risque pas d'entraîner un changement significatif de son exposome alimentaire, en passant d'un contexte « traditionnel ou local » lié à une consommation majoritaire de produits « pays » (i.e., antillais) à un nouveau contexte, plus en lien avec des produits alimentaires transformés et/ou importés. Ce changement pourrait conduire à une augmentation de l'exposition à d'autres substances chimiques et/ou à un déséquilibre nutritionnel avec la consommation d'aliments plus gras et plus sucrés. L'analyse de la balance bénéfices/risques des mesures de gestion ciblées sur le chlordécone est donc une composante cruciale dont il faut tenir compte dans les propositions de mesures de gestion à venir.

Actuellement, il est difficile d'objectiver un éventuel changement de cet exposome alimentaire, les dernières données sur les habitudes alimentaires des antillais ayant été recueillies entre 2013 et 2014. Les questions suivantes restent donc en suspens : un basculement d'exposome a-t-il déjà eu lieu ? Est-il en cours ? Se produira-t-il ? En effet, la politique globale de prévention des risques associés à l'exposition au chlordécone cherche à maintenir le plus possible la consommation de denrées locales, associée à un bon équilibre nutritionnel. Des enjeux économiques comme l'emploi et l'accessibilité des aliments dépendent aussi du maintien de cette production locale.

Il est donc nécessaire de s'intéresser à l'évolution de l'exposome alimentaire de la population antillaise et aux bénéfices/conséquences sanitaires à venir.

6.4.3.4 Intégrer les composantes socio-économiques

Les mesures réglementaires de prévention et de contrôle pour limiter la contamination par le chlordécone des produits du commerce ne s'appliquent pas aux produits auto-consommés qui constituent une pratique très répandue aux Antilles. Afin de compléter les mesures réglementaires et tendre vers une alimentation « zéro chlordécone », les agences régionales de santé (ARS) *via* les instances régionales d'éducation et de promotion de la santé (Iresp) de Guadeloupe et de Martinique conduisent, dans le cadre du Plan chlordécone, des programmes visant à protéger la santé des auto-consommateurs de produits végétaux, animaux et de la pêche en réduisant leur exposition au chlordécone.

Basés sur une démarche de promotion de la santé⁷⁰, deux programmes pilotés par les Iresp visent à :

- Créer un climat favorable à l'émergence de réponses positives et constructives face au chlordécone.
- Rendre compréhensible la complexité de la problématique du chlordécone dans l'environnement de vie antillais.
- Ne pas détourner les populations vers une alimentation trop grasse, trop sucrée et/ou trop salée.
- Ces programmes sont Le Programme Jardins Familiaux (JaFa)⁷¹, lancé en 2008, qui concerne les denrées issues de jardins et d'élevages familiaux. Il s'adresse principalement aux populations qui s'alimentent régulièrement de racines issues de leur jardin créole, de celui de leur voisinage ou de racines achetées en bord de route. Les solutions proposées pour réduire l'exposition au chlordécone sont issues des recommandations de l'Afssa et des travaux de recherche agronomique menés par le Cirad et l'INRA. Dans un premier temps, des conseillers JaFa assurent un accompagnement des foyers qui le souhaitent. Ils rendent visite à domicile, assurent un suivi personnalisé en agronomie et en nutrition et proposent des ateliers thématiques. Par ailleurs, la connaissance du niveau de pollution du sol permet aux familles concernées de choisir les productions adaptées. En effet, la présence de chlordécone dans le sol ne doit pas conduire à abandonner toute production dans le

⁷⁰ « La promotion de la santé-environnementale est un processus par lequel les individus et la collectivité prennent conscience du lien entre leur environnement et leur santé, acquièrent des compétences, une capacité de réflexion et un esprit critique, supports du développement de l'envie et du pouvoir d'agir, qui leur permettront d'œuvrer, en citoyens responsables, individuellement et collectivement, pour résoudre les problèmes actuels et futurs d'ordres environnementaux, sanitaires et ceux relevant de leurs interactions. » (source : Réseau Education Santé Environnement en Languedoc Roussillon).

⁷¹ <https://jafa.ireps.gp/>

jardin : il existe toujours des végétaux cultivables sans risque et des aménagements possibles sur de petites surfaces pour s'affranchir de la pollution. La diversification de l'alimentation, en introduisant plus de légumes verts permet par exemple de réduire l'exposition avec d'autres avantages d'ordre nutritionnel. Concernant les élevages familiaux, des conseils sont également donnés aux éleveurs amateurs pour éviter de produire de la viande ou des œufs contaminés, les élevages de volailles sur des sols pollués étant particulièrement vulnérables. Des ateliers agronomiques ou sur la nutrition sont proposés, pour améliorer ses pratiques de jardinage et conforter ses connaissances en matière d'équilibres alimentaires.

- Le Programme TITIRI⁷², lancé en 2019 en Guadeloupe, qui concerne les produits d'eau douce et de la mer. Il vise à contribuer à la réduction des risques d'exposition au chlordécone en recommandant des zones de pêche et d'espèces de poissons peu contaminés, et en accompagnant les populations vers une consommation des produits de la pêche (mollusques, poissons, crustacés) peu ou pas contaminés.

La prévention de la contamination des populations des Antilles doit en effet s'appuyer sur une dynamique communautaire renforcée. Cette dernière ne peut réussir que si elle parvient à instaurer un rapport de confiance entre les opérateurs de la prévention et la population dans un contexte social marqué par un fort niveau de défiance vis-à-vis des autorités, dont on peut observer les manifestations accrues dans le contexte pandémique et vaccinal actuel. La contamination par le chlordécone pourrait être l'occasion de renforcer plus globalement les actions en faveur de la promotion/prévention de la santé sur le territoire antillais. Cela exige la mise en place de dispositifs ambitieux d'écoute et de participation de la population afin de prendre des mesures de protection ancrées dans les traditions locales culinaires, agricoles, de pêche et d'élevage. Seule une telle approche de santé communautaire peut contribuer à restaurer un sentiment de contrôle et d'équité au sein de la population (Desgroseillers et al. 2016).

6.4.3.5 Elargir la connaissance à d'autres substances présentant de possible co-expositions et ayant des effets communs avec le chlordécone

Les mesures de gestion en cours se focalisent sur le chlordécone et ciblent principalement la façon de produire des aliments avec un faible niveau résiduel de contamination par le chlordécone ou visent à cibler les individus auprès desquels des mesures visant à diminuer leur exposition doivent être mises en place, voire investiguer les éventuels effets induits par ces expositions (saisine HAS, 2022 en cours). Or, certaines dimensions de l'exposome chimique local sont encore méconnues, notamment en ce qui concerne l'exposition à d'autres organochlorés pouvant avoir des cibles biologiques similaires au chlordécone⁷³. Ainsi, le GT Exposome recommande d'étudier la pertinence et l'intérêt de prendre en compte la co-exposition à d'autres substances dans l'évaluation et la gestion des risques liés au chlordécone.

⁷² <https://titiri.ireps.gp/>

⁷³ Le projet d'EAT Antilles dont le périmètre a été recentré sur le chlordécone uniquement aurait permis d'obtenir des données d'exposition à d'autres substances.

6.4.3.6 Considérer l'éco-exposome pour mieux anticiper et gérer les expositions humaines

Près d'un quart de la superficie agricole utile des deux départements antillais, la Guadeloupe, et la Martinique, est considéré comme modérément ou fortement pollué par le chlordécone. Parallèlement, une enquête nationale initiée en 2008 dans les abattoirs antillais avait révélé une contamination des produits d'origine animale. Les travaux menés dans le cadre de l'ANR INSSICCA⁷⁴ ont particulièrement illustré la nécessité de comprendre, expliquer et modéliser les processus de transfert de la contamination et de sa biodisponibilité, depuis les puits de contaminants comme le sol et l'eau vers les matrices auxquelles les animaux et l'humain sont ensuite exposés.

L'exposition des animaux d'élevage *via* l'ingestion de cultures ou herbes sur sols contaminés dépend directement de l'offre fourragère. Il s'ensuit une contamination des animaux de rentes, les rendant impropres à la consommation. La possibilité d'analyser le chlordécone et son métabolite (le chlordécol) libres et conjugués ont permis de suivre la toxicocinétique de la molécule dans l'organisme de l'animal et de préciser les paramètres toxicocinétiques comme la demi-vie du chlordécone évaluée entre 20 et 55 jours selon les espèces. Les résultats montrent qu'une décontamination des animaux (ovins, porcins) peut être opérée par le retrait des animaux des parcelles contaminées et cela sur des pas de temps compatibles avec les pratiques d'élevage.

Par ailleurs, les méthodes d'analyses chimiques du chlordécone et de son métabolite (5b-hydroxy-chlordécone) dans l'eau de mer et des rivières se développent. En particulier, l'utilisation d'échantillonneurs passifs permet d'atteindre aujourd'hui des limites de quantification de l'ordre de la dizaine de pg/L⁷⁵ pour la détection des très faibles concentrations de ce polluant, exigée notamment dans les eaux marines. Ces outils aident donc aujourd'hui à tracer et à renseigner sur la présence de cette molécule et de ses métabolites dans les eaux de surface et du littoral (Gonzalez et al. 2019), et ainsi à signaler des risques d'exposition humaine. Les mesures du chlordécone dans le milieu, comme dans les organismes dans la baie du Galion montrent selon les sites d'importantes variations de contamination qui résultent de plusieurs facteurs (de Rock et al. 2020) : saison humide versus saison sèche, hydraulique du système, type de station de prélèvement, espèces concernées, etc.

Des travaux récents (Sabatier et al. 2021) portent sur l'analyse rétrospective de sédiments marins prélevés en mer dans des zones sous influence des apports de deux bassins versants de Guadeloupe (Pérou) et de Martinique (Galion) connus pour leur importante zone de culture de bananes et de contamination des sols par le chlordécone. Les résultats ont montré, de façon synchrone, en Guadeloupe et Martinique, une forte augmentation des concentrations de chlordécone et de son métabolite (chlordécol) dans les sédiments, associée à l'augmentation de l'érosion, suite au très fort développement de l'usage de désherbants (Glyphosate et AMPA) à partir des années 1990. Ces travaux montrent la nécessité d'intégrer les pratiques culturales et leur évolution dans le temps, qui plus est dans un contexte de changement climatique, pour comprendre et prédire les risques de remobilisation de contaminants initialement piégés dans les sols, vers les eaux de surface continentales et marines, les eaux souterraines et les conséquences en termes de transfert vers l'humain. Avec l'augmentation de l'érosion des sols cultivés en réponse aux pratiques culturales, les sols initialement puits de contaminants peuvent devenir des sources de substances et de métabolites et ainsi contaminer d'autres milieux vecteurs d'exposition pour l'humain.

⁷⁴ Compte rendu de fin de projet ANR INSSICCA : Stratégies innovantes pour sécuriser les systèmes d'élevage dans les zones contaminées par le chlordécone. Projet ANR-16-CE21-0008.

⁷⁵ LQ néanmoins insuffisante pour répondre aux exigences de la nouvelle réglementation : NQE : 0,5pg/L.

Ces exemples, sur le cas ici du chlordécone, mettent en évidence la nécessité d'associer les connaissances sur l'évolution spatiotemporelle de l'éco-exposome aux données générales d'exposition des populations humaines pour d'une part, une évaluation aussi précise que possible des risques de contamination, notamment alimentaires et d'autre part, identifier des outils de gestion des variables clés de cette contamination, et de prévention de l'exposition.

6.4.4 Actions et ressources mises en œuvre

La proposition 6.4.3.6 sur l'éco-exposome pourraient être abordées directement dans le cadre de la saisine relative à l'évaluation de la contribution de mesures différenciées de gestion des sols contaminés cultivés ou utilisés pour l'élevage pour tendre vers le « zéro chlordécone » dans l'alimentation (prévue pour 2023).

Concernant la proposition 6.4.3.5, le GT a accompagné le travail exploratoire mené par un membre rapporteur du CES ERCA sur la question des co-expositions au chlordécone et à d'autres substances, comme par exemple les organochlorés. Une synthèse de ce travail est présentée ci-après. L'ensemble des éléments sont disponibles en annexe 4 et seront intégrés dans l'expertise en cours sur la mise à jour de l'évaluation des risques liés à l'exposition au chlordécone, réalisée par le CES ERCA.

A- Co-exposition de la population antillaise aux organochlorés

Les niveaux d'imprégnation en PCB 153, PCB 180 et p,p' -DDE de la population adulte antillaise ont été comparés à ceux observés en France hexagonale, aux Etats-Unis et au Canada (Figure 32 et Annexe 4 Tableau 10 et Tableau 11, Figure 33 à Figure 37). Même si ces comparaisons sont difficiles à mener (populations et périodes étudiées non superposables), les données sont en faveur d'une possible spécificité antillaise en ce qui concerne des niveaux élevés d'imprégnation au p,p' -DDE chez les individus âgés de plus de 60 ans, notamment en Guadeloupe (entre 1,2 et 1,5 fois plus pour les concentrations mesurées en ng/g lipides).

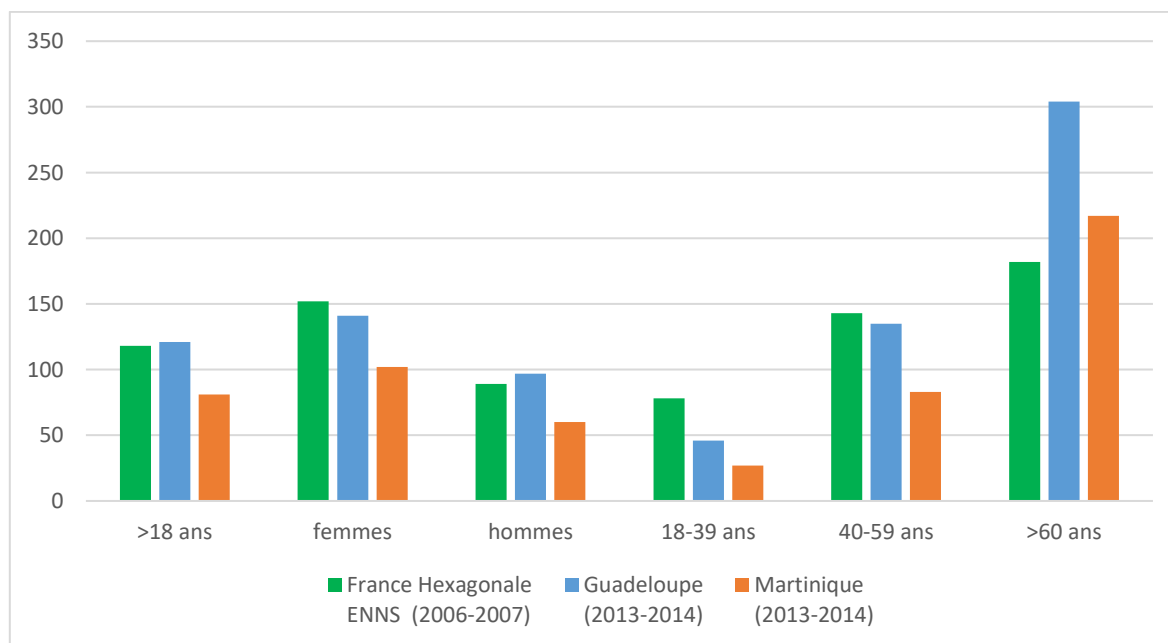


Figure 32 : Niveaux d'imprégnations en p,p' -DDE aux Antilles et en France hexagonale des adultes de plus de 18 ans (en ng/g de lipides)

B- Sources d'exposition aux organochlorés (DDE et PCB)

Bien que nous ne disposions d'aucune donnée précise concernant les sources d'exposition aux PCB et au DDT (et son métabolite le DDE) aux Antilles, plusieurs rapports (Anses 2011a; Fréry et al. 2013; Weitekamp et al. 2021) montrent que de manière générale depuis l'interdiction de ces substances, c'est l'alimentation qui constitue sur tous les territoires étudiés la principale source d'exposition de la population générale. Hormis l'origine alimentaire, une source d'exposition possible au DDT pourrait résulter de l'utilisation relativement récente de dicofol dans le domaine agricole. En effet, le dicofol qui peut contenir jusqu'à 25% de DDT (Qiu et al. 2005), a été utilisé en association avec le tétradifon en Martinique et en Guadeloupe jusqu'en 2008, en traitement des bananiers pour lutter contre les acariens et a ainsi contaminé les sols (Gentil et al. 2018).

C- Effets des organochlorés

Les études épidémiologiques conduites ces dernières années (sur la population antillaise et d'autres populations) ont permis de mettre en évidence un certain nombre d'effets sur la santé des individus exposés aux composés organochlorés. Le Tableau 5 présente une synthèse des principaux effets communs décrits pour certains de ces composés.

Tableau 5 : Propriétés toxicologiques communes aux organochlorés (chlordécone, *p,p'*-DDE, PCB, HCB et lindane)

Toxicité	CLD	<i>p,p'</i> -DDE	PCB	HCB	Lindane (γ -HCH)
		ATSDR 2004	ATSDR 2004	ATSDR 2004	ATSDR 2005
Temps ½ vie	63-165 j	6,9 ans ^a	3-9 ans (7-14) ^b 3-10 ans (travail) ^c		1-25 j ^d 7 ans β -HCH
Néphrotoxicité	x				x
Hépatotoxicité	x	x	x	x	x
Immunosuppression		x	x	x	x
Altérations des hormones thyroïdiennes		x	x	x	
Reprotoxicité	x	x	x	x	x
Neurotoxicité	x	x	x	x	x
Neurodéveloppement	x Timoun	x EPA 2004, Timoun	x		
Foetotoxicité Malformations		x	x	x	x (animal)
Classification IARC	2B 1987	2A (DDT) 2018	1 2016	2B 2001	1 2018
Perturbateur endocrinien	Liaison ER α , ER β	Antiandrogénique	Oestrogénique ou Antioestrogénique selon les congénères*		Antiandrogénique Antioestrogénique
Autres					Hématotoxicité

^a(Ritter et al. 2009) ; ^b(Grandjean et al. 2008) ; ^c(Shirai and Kissel 1996) ; ^d(US Agency for Toxic Substances and Disease Registry 1994) ; *en plus des altérations des activités thyroïdiennes par certains métabolites des PCB

***p,p'*-DDE, PCB et cancer de la prostate** : Emeville et al. (2015) ont identifié une association significative entre les concentrations plasmatiques de *p,p'*-DDE et le cancer de la prostate en Guadeloupe (Annexe 4 et Tableau 12). En revanche, l'association entre concentrations en PCB 153 et cancer de la prostate n'était pas significative (Emeville et al. 2015).

***p,p'*-DDE, PCB et toxicité neurodéveloppementale** : les études réalisées dans le cadre de la cohorte TIMOUN mère-enfant en Guadeloupe, qui ont mesuré les concentrations de *p,p'*-DDE et de PCB 153 parallèlement à celles de chlordécone dans le cordon ombilical ont mis en évidence une diminution significative et sexe-dépendante de la thyroxine associée à l'exposition prénatale au *p,p'*-DDE. Compte tenu du rôle de la fonction thyroïdienne dans le neurodéveloppement, l'exposition au *p,p'*-DDE est susceptible d'affecter la santé de la population infantile au même titre que le chlordécone. En effet, le *p,p'*-DDE présente un profil toxicologique proche de celui du chlordécone. Les effets les plus significatifs du DDT et du DDE ont été observés sur le développement neurocognitif et comportemental, pouvant persister dans l'enfance (Eskenazi et al. 2006; Ribas-Fitó et al. 2006; Torres-Sánchez et al. 2007; van den Berg et al. 2017).

Concernant les PCB, la toxicité neurodéveloppementale avec l'immunotoxicité est l'un des deux critères retenus pour établir les valeurs guides des PCB par l'OMS (Faroon et al. 2003) ou l'AFSSA en 2007 (Anses 2007a). De nombreuses études épidémiologiques rapportent une diminution des performances cognitives, déficit moteur et psychomoteur, associée à une exposition pré et postnatale (Tilson, Jacobson, and Rogan 1990; Jacobson and Jacobson 1996; Trnovec et al. 2008; Lynch et al. 2012), mais toutes ne sont pas convergentes.

Ainsi, l'exposition au *p,p'*-DDE et aux PCB est susceptible de provoquer des effets sur le neurodéveloppement et ainsi d'affecter le développement de la population infantile au même titre qu'une exposition au chlordécone.

Autres effets des organochlorés chez l'animal et l'humain : les organochlorés souvent rencontrés dans les études d'imprégnation incluent le *p,p'*-DDE (métabolite actif du DDT), les PCB, l'hexachlorobenzène (HCB), le β -HCH (produit de dégradation ou de contamination du lindane ou γ -HCH). Leur toxicité chez l'animal et l'humain a fait l'objet de synthèses par l'ATSDR (US Agency for Toxic Substances and Disease Registry 2019; 2000; 2015; 2005; 2020), l'OMS (WHO/IPCS 1984; 1991; 1997; Faroon et al. 2003; World Health Organization 2011) et l'IARC qui a réévalué la cancérogénicité des PCB en 2016, et celle du DDT/DDE/DDD et du lindane en 2018 (IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans 2016; 2018). L'analyse qualitative de leur toxicité montre un profil toxicologique commun : hépatotoxicité, neurotoxicité et toxicité neurodéveloppementale, reprotoxicité et perturbations endocriniennes (Tableau 5).

Les mécanismes des perturbations endocriniennes par les substances retrouvées aux côtés du chlordécone diffèrent selon les composés. Le DDT et ses métabolites induisent la prolifération des cellules estrogéno-dépendantes (Soto et al. 1995) ; si l'*o,p'*-DDT, est un agoniste faible des récepteurs aux estrogènes ER α et ER β (Kuiper et al. 1998), l'*o,p'*-DDT, le *p,p'*-DDT et surtout le *p,p'*-DDE sont des antagonistes du récepteur aux androgènes, le *p,p'*-DDE étant le plus puissant antiandrogène d'entre eux (Kelce et al. 1995; 1997). Au niveau thyroïdien, une relation inverse significative a été notée entre les concentrations de DDE et les taux d'hormones thyroïdiennes dans le sang du cordon ombilical, dans plusieurs études de cohortes mères-enfants, en Chine (Luo et al. 2017) et en Europe (Maervoet et al. 2007; Krönke et al. 2022). L'imprégnation par le *p,p'*-DDE a été significativement associée à une augmentation de l'incidence du diabète (T2D) (Turyk et al. 2009; Cox et al. 2007; Everett et al. 2007). L'exposition prénatale a été associée à l'obésité infantile dans douze études prospectives (Vrijheid et al. 2016), avec des effets sexe-dépendant significatifs chez les

garçons, par rapport aux filles (Warner et al. 2014). L'activité endocrinienne des PCB sur les hormones sexuelles stéroïdiennes est plus complexe, car leur activité antiestrogénique ou antiandrogénique dépend du degré de chloration des congénères, de la position des chlores dans la structure, et aussi de l'activité de leurs métabolites (Bonfeld-Jørgensen et al. 2001) : les congénères hautement chlorés sont des antioestrogènes et leurs métabolites hydroxylés sont plus actifs que le composé parent. Par contre les PCB faiblement chlorés et leurs métabolites hydroxylés sont généralement estrogéniques, Il est donc difficile de prédire le bilan d'activité d'un cocktail d'imprégnation par les PCB compte tenu de la variété et la diversité de ces contaminants. A noter que Goncharov et al (2010) ont mis en évidence une diminution des taux de testostérone de la population masculine des autochtones Américains (Mohawk), associée significativement à quatre congénères (PCB 74, 99, 153, 206) et 4 groupes de congénères (mono/di/tri et tétrachlorés ortho), ce qui soutient les assertions précédentes. La thyroïde est l'organe cible des PCB après le foie (Goncharov et al. 2010). Ceux-ci interfèrent à différents niveaux de la fonction thyroïdienne : liaison au récepteur thyroïdien (agonistes), compétition avec les hormones thyroïdiennes pour les protéines de transport jusqu'aux tissus cibles, diminution des taux d'hormones thyroïdiennes (Krönke et al. 2022). Ces effets sur le fonctionnement thyroïdien peuvent être à l'origine de déficits cognitifs, moteurs ou psychomoteurs enregistrés lors d'exposition in utero et/ou post-natale comme mentionnés précédemment (Tilson, Jacobson, and Rogan 1990; Jacobson and Jacobson 1996; Trnovec et al. 2008; Lynch et al. 2012). Des *troubles cardiovasculaires* se traduisant par une augmentation de l'incidence de l'*hypertension* ont été mis en évidence dans la population d'Anniston (Alabama, US) exposée de longue date à une pollution industrielle par les PCB (Goncharov et al. 2010). Les études épidémiologiques permettent maintenant d'incriminer l'exposition aux POP, notamment aux PCB, comme facteur de risque d'hypertension, du diabète et de l'obésité, ces pathologies résultant de la genèse et de la progression des troubles cardiovasculaires (Perkins et al. 2016). Nombreux sont les cas de diabète gestationnel (Vafeiadi et al. 2017) et d'obésité infantile (Tang-Péronard et al. 2014; Lignell et al. 2013; Dallaire et al. 2014) mis au compte de l'exposition aux PCB. Les effets sur le neurodéveloppement, cognitifs et comportementaux, pouvant persister dans l'enfance, du *p,p'*-DDE et des PCB expliquent que la population des femmes en âge de procréer et la population infantile soient considérées comme des cibles de leur toxicité (Eskenazi et al. 2009; World Health Organization 2011). Par ailleurs, l'implication d'une exposition prénatale au DDE et aux PCB dans l'obésité infantile demanderait à être explorée aux Antilles. Plus largement, l'implication de ces organochlorés comme facteurs d'hypertension, diabète T2D et obésité dans la population générale adulte mériterait d'être étudiée.

Effets combinés du chlordécone et autres organochlorés : il n'existe actuellement aucune donnée sur les interactions éventuelles entre le chlordécone et les autres organochlorés en termes d'effets combinés.

Conclusion sur les effets des organochlorés : Le chlordécone et les autres organochlorés présentent des effets et cibles toxicologiques communs. Cependant, il n'existe actuellement aucune donnée sur les interactions éventuelles entre le chlordécone et les autres organochlorés en termes d'effets combinés. Il apparaît donc nécessaire d'investiguer les effets combinés du chlordécone et des autres polluants organiques persistants, comme le DDE et les PCB, en particulier en ce qui concerne les effets de syndrome métabolique aux conséquences multiples, les effets neuro-développementaux dans la population infantile, et de cancer de la prostate dans la population masculine.

D- Conclusion sur la nécessité de considérer d'autres contaminants dans l'évaluation des risques liés à l'exposition au chlordécone

L'exemple des organochlorés dans le contexte d'une contamination persistante au chlordécone aux Antilles, montre la nécessité d'élargir l'évaluation des risques liés au chlordécone, à d'autres contaminants environnementaux. Si les données existantes sont aujourd'hui insuffisantes pour mener une évaluation quantitative des risques liés à l'exposition aux autres organochlorés, elles convergent vers l'intérêt de les considérer au même titre que le chlordécone.

En plus des organochlorés, d'autres contaminants présents dans l'environnement antillais comme les HAP, les dioxines et furanes, l'hexachlorobenzène, le pentachlorobenzène et le DDE sont susceptibles de présenter des effets combinés avec le chlordécone.

Ainsi, le GT Exposome préconise d'élargir le champ d'investigation de l'exposition à des contaminants chimiques d'intérêt aux Antilles, au-delà du chlordécone pour évaluer de manière plus globale les risques et mieux adapter les mesures de gestion. Pour cela, il serait nécessaire de réaliser une étude de l'Alimentation Totale aux Antilles, couplée à une étude de biosurveillance. La prochaine étude de biosurveillance (Kannari 2) constitue une opportunité de conduire une telle étude intégrée pour actualiser et recueillir des données d'imprégnation sur d'autres contaminants d'intérêt et mieux documenter leurs sources d'origine alimentaire. Le suivi de l'imprégnation par les organochlorés doit concerner l'ensemble de la population et ne pas se limiter à la tranche des adultes fortement contaminés par le chlordécone, afin de ne pas négliger des pathologies métaboliques de long terme et multigénérationnelles, pouvant impacter la population infantile, celle des femmes en âge de procréer, et la population en général (Gore et al. 2015). Enfin, il est nécessaire de mettre en place des études toxicologiques et épidémiologiques pour étudier les effets combinés du chlordécone et des autres contaminants présents dans l'environnement antillais.

6.4.5 Conclusion

La prise en compte de l'exposome recommandée par le GT permet de proposer une approche holistique et systémique de la question de la contamination des Antilles par le chlordécone tant sur le plan de l'évaluation que celui de la réduction des risques. Ainsi, au-delà de l'ERS relative à l'exposition de la population à cette seule substance, il a été proposé d'étudier et de prendre en compte les effets combinés avec d'autres organochlorés et substances d'intérêt présentes aux Antilles, d'effectuer pour l'humain et les écosystèmes une analyse des risques et bénéfiques des différentes stratégies de réduction des expositions, en prenant en compte notamment les spécificités sociales et géographiques des Antilles. Il a également été recommandé de monitorer de manière régulière les niveaux d'imprégnation biologique de la population et de modéliser leur évolution dans le temps. Enfin, le GT insiste sur la nécessité de développer des actions de prévention et de promotion de la santé, basées notamment sur une démarche communautaire et des actions participatives de prévention et de suivi.

6.5 Outils numériques et santé des enfants et adolescents

6.5.1 Contexte

L'évolution des technologies de l'information et de la communication, accompagnée par le développement de la culture numérique, s'est traduite au cours des dernières années par une large diffusion d'outils connectés et l'expansion de leurs usages, aussi bien dans la sphère privée que professionnelle, et dans toutes les classes d'âge. Ces changements suscitent de nombreux questionnements, préoccupations et controverses, notamment quant aux effets sanitaires potentiels liés à l'utilisation de ces outils numériques. Ainsi sont évoqués des phénomènes d'addiction, des troubles du développement chez l'enfant, le *burn-out* scolaire et professionnel, etc. Cependant, la stabilisation des preuves scientifiques relatives à ces préoccupations reste à établir. De plus, certains facteurs individuels et sociaux (âge, taille du foyer, profil socio-économique, etc.) pourraient également intervenir comme déterminants de l'exposition aux technologies numériques (taux d'équipement, durée d'exposition, type d'usages, etc.) et moduler les effets potentiels sur la santé, tant par leur nature que par leur gravité (Bach et al. 2013).

En 2016, à l'occasion de son expertise sur l'exposition aux radiofréquences et la santé des enfants, l'Anses avait identifié certaines études mettant en évidence un lien entre « l'usage problématique du téléphone mobile⁷⁶ » et l'apparition de troubles cognitifs ou d'altération du bien-être chez les enfants et les adolescents. L'Anses avait alors conclu que : « trois études de taille importante montrent une association entre un usage intensif et inadéquat du téléphone par des adolescents ou des préadolescents et une santé mentale affectée. Elles investiguent les conséquences de l'usage du téléphone mobile et non des radiofréquences qu'il émet. Au vu de ces éléments, une association entre un tel usage du téléphone mobile et l'altération de la santé mentale pourrait exister et mérite d'être approfondie ».

En 2020, l'Anses alertait sur l'augmentation de la sédentarité et l'inactivité physique chez les jeunes populations, lié en particulier à l'usage des écrans de loisir utilisés de façon passive. La crise sanitaire de la Covid-19 a favorisé l'augmentation des expositions aux écrans et au recours aux nouvelles technologies au sein de la population (Anses 2020a).

6.5.2 Objectif de la saisine

L'ensemble des éléments précités a motivé la mise en place d'une expertise par l'Anses visant à identifier les effets sur la santé directs et indirects pour les enfants et adolescents associés aux dispositifs technologiques dotés d'écran dans toutes leurs dimensions : physiques, mentaux et cognitifs, psychosociaux, familiaux. L'expertise cherche également à comprendre comment les déterminants de santé modulent ces effets en fonction de l'exposition.

Un GT de 16 experts de disciplines très variées a été constitué : sociologie, sciences de l'information, philosophie, pédiatrie, pédopsychiatrie, psychologie, épidémiologie (dont épidémiologie sociale), neurosciences cognitives (mémoire, sommeil, apprentissage) et

⁷⁶ La notion « d'usage problématique » a été proposée dans l'étude de Bianchi et Phillips (2005). Les auteurs ont développé un questionnaire spécifique, le questionnaire PCPU-Q (*Problematic Cellular Phone Use Questionnaire*) comprenant 12 items. Les 7 premières questions demandent aux participants s'ils ont eu des symptômes d'usage problématique du téléphone mobile dans l'année passée, et les 5 questions suivantes investiguent les conséquences de l'usage problématique du téléphone sur 5 exemples de la vie courante.

addiction. Ce GT est rattaché au CES « Agents physiques et nouvelles technologies ». L'expertise a été mise en place en septembre 2020 pour une durée de 36 mois.

Afin de structurer le raisonnement du GT, un cadre d'analyse a été initié. Ce cadre d'analyse globale de l'expertise a pour objectif de décrire individuellement les paramètres de l'exposition, les catégories d'effets néfastes pour la santé, et les déterminants techniques et humains pouvant moduler à la fois l'un et l'autre. Il illustre la complexité des interactions entrant en jeu dans l'évaluation des risques pour la santé qui sont liés à l'usage des technologies numériques.

Les situations d'exposition ont été identifiées comme pouvant jouer un rôle dans la survenue du risque pour la santé sont :

- Le contexte de l'exposition (seul, avec des pairs, avec des parents, etc.) ce qui peut impliquer un échange sur le contenu visionné.
- Les moments et lieux d'exposition (en fin de journée/le matin ; à l'école/à la maison, etc.) dont l'impact pourrait être différent, en particulier sur le sommeil.
- Le type de contenus visionnés, et s'ils sont adaptés à l'âge et à la sensibilité de l'enfant.
- Les supports utilisés (terminaux mobiles ou non).

Parmi les paramètres « modulateurs » ou « modérateurs », qui peuvent avoir une action à la fois sur le danger et sur l'exposition, il est prévu de :

- Etudier les stratégies/techniques de captation de l'attention ;
- Caractériser les facteurs modulateurs à la fois de l'exposition et de l'effet de santé (vulnérabilités sociales, sensibilités biologiques, psychosociales et psychologiques).

Enfin, comme cela a déjà été évoqué plus haut, les conséquences sanitaires de l'exposition doivent prendre en compte la santé dans sa définition la plus large : effets physiques, physiologiques (et notamment neurologiques), sociaux et psychologiques.

6.5.3 Recommandations du GT exposome

Le GT exposome recommande de travailler sur les pistes suivantes :

1. Prendre en compte les effets potentiels sur le développement psychomoteur du jeune enfant, et en particulier l'impact sur la motricité fine.
2. Étudier les interactions avec d'autres facteurs :
 - a. Étudier les effets combinés d'une exposition aux écrans et à des agents chimiques et microbiologiques.
 - b. Étudier la possible modification du profil d'exposition des enfants aux polluants de l'environnement intérieur et à la lumière artificielle et bleue, depuis l'utilisation massive des outils numériques.
3. Évaluer l'impact d'une exposition aux écrans sur les autres activités, et comprendre les mécanismes favorisant cette exposition.
4. Évaluer les effets bénéfiques de l'utilisation des outils numériques pour les enfants présentant des troubles autistiques, ou ayant des difficultés de socialisation.

A noter que de nombreux travaux montrent que les conséquences de l'exposition aux écrans et de l'intensité des pratiques numériques sont largement modulées par le contexte social et la diversité des pratiques culturelles des individus (Lieury, Lorant, and Champault 2014; Kassam and Ferrari 2020).

6.5.4 Actions et ressources mises en œuvre

Parmi les recommandations du GT Exposome, la faisabilité des deux parties de la recommandation n°2 a été étudiée.

6.5.4.1 Évaluer les risques associés aux effets combinés d'une exposition aux écrans et à des agents chimiques et microbiologiques

Certaines expositions à des substances chimiques pourraient entraîner les mêmes effets indésirables suspectés sur la santé que l'usage de certains outils numériques. Par exemple, l'usage d'écrans à des fins récréatives chez le jeune enfant est suspecté avoir des conséquences sur son développement physique (risque de surpoids, troubles du sommeil) et cognitif (HCSP 2019, 2019). A titre d'exemple, le Tableau 6 présente les substances pour lesquelles le poids de la preuve a été observé comme probable ou très probable quant à leurs effets sur le neurodéveloppement et le métabolisme, à partir d'une revue bibliographique effectuée dans le cadre du projet ATHLETE (cf. chapitre 2). Il est alors pertinent de s'interroger si les effets induits par l'exposition aux écrans et aux substances chimiques pourraient se combiner. Cependant, à notre connaissance, aucune donnée n'est disponible sur des effets sur la santé liés à une co-exposition aux écrans et à des agents chimiques et microbiologiques. Il s'agit alors de mettre en place des études spécifiques afin d'investiguer les effets combinés sur le développement de l'enfant des expositions à des substances chimiques et de l'usage des écrans.

Tableau 6 : Substances référencées dans le programme Athlète comme ayant des effets sur le neurodéveloppement (développement cognitif, troubles du comportement) ou le métabolisme chez l'enfant, qui pourraient être comparables aux effets suspectés être en lien avec l'usage des écrans.

Substances	Effets	Institution/ Authors
Lead	Cognitive outcomes, behavioral outcomes	(US EPA 2014; ATSDR 2020)
Cadmium	Cognitive outcomes	(Lamkarkach et al. 2021; Anses 2019b; US Agency for Toxic Substances and Disease Registry 2012a; Rodríguez-Barranco et al. 2013; Branca et al. 2020)
Chlorpyrifos	Cognitive outcomes, behavioral outcomes (including ADHD)	(European Food Safety Authority (EFSA) 2019)
Benzo(a)pyrene	Behavioral outcomes (including ADHD), head circumference	(US EPA 2017)
Bisphenol A	Obesity, hormonal effects	(EFSA CEF Panel 2015)
Bisphenol A	Cognitive outcomes	(ECHA 2017a)
Bisphenol S	Anxiety-related behavior (Toxicological data)	(HBM4EU 2021, 4)
Organophosphate pesticides	Cognitive outcomes, behavioral outcomes (including ADHD), autism	(US EPA 2015)
Methylmercury	Cognitive outcomes, behavioral outcomes (including ADHD)	(ECHA 2017b)

Substances	Effects	Institution/ Authors
PBDE	Behavioral outcomes	(US Agency for Toxic Substances and Disease Registry 2017)
PBDE	Cognitive outcomes	(National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine et al. 2017)
Arsenic (inorganic)	Cognitive outcomes and various neurodevelopmental effects	(U.S. Food and Drug Administration 2016; US Agency for Toxic Substances and Disease Registry 2016; EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain 2009)
Manganese	Behavioral outcomes	(Santé Canada 2019; US Agency for Toxic Substances and Disease Registry 2012b)
HCB	Neurological effects and social behavior	(US Agency for Toxic Substances and Disease Registry 2015)

6.5.4.2 Évaluer la possible modification du profil d'exposition des enfants aux polluants de l'environnement intérieur et à la lumière artificielle et bleue, depuis l'utilisation massive des outils numériques

Selon une enquête du Haut conseil de la famille, de l'enfance et de l'âge, les enfants passent 32% de temps scolaire (école, devoirs), 30% de temps de « faire ensemble familial » (repas, trajet, activités familiales), auquel s'ajoute le temps à la maison sans activité avec la famille, et 25% relèvent des temps et lieux tiers (activités, loisirs) (HCFEA 2018). Le profil d'exposition des enfants diffère donc en fonction des activités de la famille et celles réalisées pendant ces temps tiers. En 2009 déjà, le temps « écran » représentait la grande majorité du temps libre des enfants (Figure 33). De plus, la durée passée devant les écrans augmente au fil des ans. Le CRÉDOC, dans le baromètre du numérique, indique une hausse du temps passé devant la télévision et sur internet, d'en moyenne, d'une heure par semaine est observée entre 2018 et fin 2020 pour chaque, ce qui signifie que ce sont deux heures de plus par semaine qui sont dédiés à un écran. Sur internet, 36% des enfants de 12-17 ans sont même des gros consommateurs qui passent plus de 8 heures par semaine à regarder des vidéos, des films et autres programmes audiovisuels (Crédoc 2021). Si l'on considère que, dans la majorité des cas, les dispositifs utilisés ne sont pas nomades, les enfants passeraient donc de plus en plus de temps en milieu intérieur, ce qui pourraient modifier leur profil d'exposition et augmenter le temps d'exposition aux substances chimiques et microbiologiques présentes dans l'air intérieur, ainsi qu'à la lumière artificielle et, dans tous les cas, à la lumière bleue des écrans. Également, l'augmentation du temps passé en intérieur induit une modification du comportement : grignotage, diminution de l'activité physique et augmentation de la sédentarité (Anses 2020a), ainsi qu'une diminution de la quantité et de la qualité du sommeil (HCSP 2020). Cette évolution est importante à considérer dans une démarche exposome dans les futures évaluations de risques spécifiques aux enfants.

Le temps libre des 11-17 ans

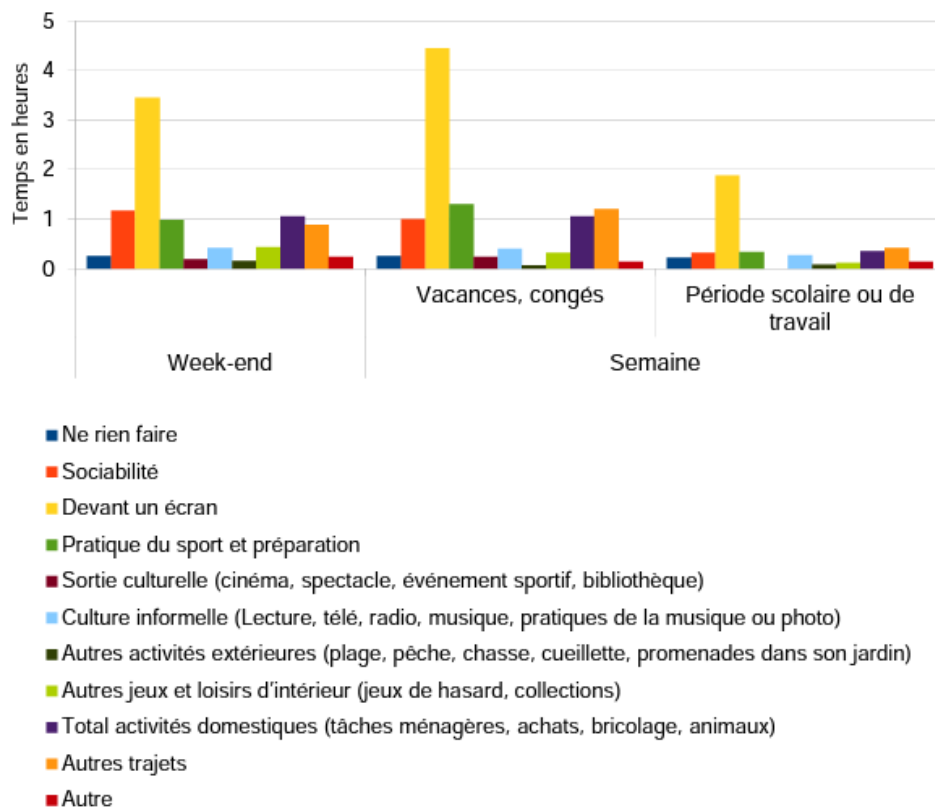


Figure 33 : Le temps libre des 11-17 ans en France en 2009, selon l'enquête Emploi du temps (Insee) (HCFEA 2018) en heure par jour

6.5.5 Conclusion

Pour cette saisine, le GT a proposé d'investiguer les effets combinés d'une exposition aux écrans, et à des agents chimiques et microbiologiques, tout en tenant compte des possibles modifications de comportements des utilisateurs et leurs impacts sur leurs profils d'exposition et leurs autres activités, ainsi que les bénéfices pouvant être apportés par l'utilisation de ces outils numériques. Les premières recherches bibliographiques effectuées ont permis d'identifier certaines substances chimiques pouvant être à l'origine de dangers communs avec ceux liés à une exposition aux écrans, aucune étude n'ayant cependant étudié leurs effets combinés possibles. Il faut noter toutefois que les dangers liés au seul usage des écrans restent encore à être caractérisés et confirmés, ce qui rend actuellement difficile une évaluation de risque de type multi-dangers. Néanmoins, il a été observé également que l'usage des écrans conduisait à une augmentation du temps passé en intérieur pouvant induire une augmentation des expositions 1) aux substances chimiques et microbiologiques présentes dans l'air intérieur, 2) à la lumière artificielle et bleue, 3) ainsi qu'une modification du comportement en termes de grignotage, de diminution d'activité physique ainsi que de la quantité et de la qualité du sommeil. Ces éléments vont dans le sens qu'une démarche exposome serait à privilégier dans les futures évaluations des risques liés à l'expositions des enfants aux écrans numériques.

6.6 Retour d'expérience sur la mise en œuvre des recommandations dans les saisines

6.6.1 Répartition des rôles entre le GT exposome et les GT/CES des saisines

Une des premières étapes a été de définir les rôles entre le GT exposome et les GT/CES en charge des expertises sélectionnées ainsi que leurs interactions dans la mise en place des recommandations. Il a été établi que le GT exposome, sur la base de la présentation des saisines par les coordinateurs Anses, émettait des recommandations pour intégrer certaines composantes de l'exposome dans les saisines sélectionnées comme cas d'étude. A partir de ces recommandations le GT/CES en charge de la saisine avait le choix de les appliquer en les incluant directement dans leurs travaux (6.2 Valeurs de référence, 6.3 Micro-capteurs, 6.4 Chlordécone) ou en les incluant dans les perspectives de la saisine (ex : 6.1 Travailleurs des déchets, 6.5 Outils numériques). Il était aussi possible de ne pas considérer ces recommandations dans le traitement de la saisine pour des raisons de calendrier. Le niveau d'implication des membres du GT exposome pour appliquer les recommandations a été différent selon la saisine traitée. Dans le cas de l'auto-saisine Valeurs de Référence, c'est un expert du GT exposome qui a travaillé sur une première réflexion menée à partir de la bibliographie pour évaluer la pertinence d'une recommandation visant à mieux considérer les populations sensibles. Ensuite les propositions et actions ont été entièrement effectuées par les coordinateurs Anses et deux experts du GT exposome. Dans le cas du chlordécone, c'est une experte rapporteuse détachée du CES en charge de la saisine qui, accompagnée des coordinateurs Anses et de deux experts du GT exposome, a mené les travaux sur la question des expositions combinées avec d'autres organochlorés. La question du circuit de validation des résultats des actions mises en œuvre s'est également posée. Dans le cas des trois saisines ayant directement intégré certaines recommandations, la validation s'est faite par consensus entre le GT exposome et les membres des GT ou rapporteurs en charge des saisines *via* les coordinateurs Anses. Afin d'informer et de rassembler les coordinateurs et les experts de l'Anses, les objectifs généraux du GT exposome et les propositions d'application dans les saisines avaient été présentés au préalable à l'ensemble des CES de la DER par la coordinatrice du GT exposome accompagnée dans certains cas d'un membre du GT exposome.

6.6.2 Difficultés rencontrées

Certaines difficultés ont été rencontrées lors de la mise en place des recommandations, comme le décalage entre les calendriers des deux GT, l'absence de données, ou le manque de compétences spécifiques pour appliquer les recommandations du GT exposome à l'expertise étudiée. Par exemple, au moment des recommandations du GT exposome, les travaux du GT numérique étaient déjà engagés et les recommandations par le GT exposome qui portaient sur la petite enfance n'ont pas pu être appliquées car le GT numérique avait orienté son expertise sur les adolescents. Par ailleurs, les recommandations sur les effets combinés de différentes expositions n'ont pas pu être approfondis à cause de l'absence de compétences en microbiologie et en toxicologie dans le GT numérique. Enfin, l'absence de données longitudinales documentant précisément le temps passé en environnement intérieur et extérieur et le temps n'ont pas permis de statuer sur l'évolution du profil d'exposition des enfants et des adolescents en lien avec l'usage d'outils numériques. De même, le GT micro-capteurs était en train de finaliser ses travaux, ainsi le GT exposome n'a pu participer qu'à la

phase finale de relecture des conclusions. Dans le cas de la saisine sur les travailleurs des déchets qui n'a démarrée que très récemment (mars 2022), des recherches bibliographiques ont été menées en amont du lancement du GT par la coordinatrice Anses et seront proposées au GT pour un éventuel approfondissement.

Malgré les difficultés énoncées précédemment et une appréhension perceptible due en grande partie à la thématique complexe de l'exposome et au calendrier contraint des saisines, il ressort de cette expérience que la mise en pratique des recommandations du GT exposome a été une expérience réussie. En effet, grâce à une forte mobilisation et communication de la part des coordinateurs de l'Anses, des membres du GT exposome et de ceux des CES/GT des cas d'études, les recommandations ont pu être mises en place dans un temps court et à des niveaux satisfaisants pour la majorité des saisines sélectionnées. De plus, le fait qu'il ait été possible d'adapter le niveau de réalisation (choix entre intégrer directement les recommandations ou inclusions dans les perspectives) en fonction du calendrier et des moyens disponibles en termes de ressources humaines, méthodologiques et de données a permis une adhésion de l'ensemble des acteurs et l'incorporation progressive de différentes composantes de l'exposome dans les travaux menés.

6.6.3 Enseignements issus du retour d'expérience pour la prise en compte des recommandations du chapitre 4 dans les futures saisines

Cette première expérience a permis d'identifier certains éléments opérationnels afin de faciliter la mise en œuvre des recommandations formulées dans le chapitre 4 dans les futures saisines de l'Agence. Parmi l'ensemble des recommandations proposées dans le chapitre 4, il est nécessaire d'effectuer des choix sur la base de l'adéquation avec le sujet traité, et des données et méthodes disponibles au moment du traitement de la saisine.

Certaines recommandations peuvent être appliquées rapidement tandis que d'autres nécessitent un travail de fond complémentaire, par exemple celles en lien avec l'organisation des données ou des développements méthodologiques. Pour ces dernières, leur inscription au programme de travail de l'Agence avec si, nécessaire, la création de groupes de travail spécifiques internes ou externes, semble indispensable. Dans tous les cas, des moyens supplémentaires en termes de temps et de ressources humaines, ainsi que l'accompagnement et la formation des agents Anses sont nécessaires. Il est aussi proposé de pouvoir visualiser les avancées de l'Anses dans le domaine de l'exposome au fil du temps par des bilans réguliers qui pourraient être faits tous les deux ans afin de dynamiser la démarche, la perpétuer, et bénéficier de retours d'expérience. Enfin, il est important de veiller à ce que les travaux d'expertise restent intelligibles et opérationnels pour les gestionnaires.

Conclusion

L'introduction de l'exposome en évaluation des risques permet d'en proposer une approche holistique et systémique. Holistique dans le sens où plusieurs composantes du risque sont considérées et systémique par le fait que l'approche globale soit privilégiée.

Ce rapport Anses sur l'exposome propose une série de recommandations et d'actions détaillées dans les chapitres chapitre 4, 5 et 6.6 pour guider l'Agence dans la prise en compte de l'exposome en évaluation des risques sanitaires. Ces actions sont à intégrer et à adapter au fur et à mesure des avancées. Ce rapport met aussi en évidence, par les cas d'études proposés, la possibilité d'intégrer dès aujourd'hui certaines composantes de l'exposome dans les saisines en cours et souligne les avantages que cela comporte.

Par exemple, l'intégration de l'exposome dans le traitement du risque lié au chlordécone montre l'intérêt de proposer une approche globale, considérant les spécificités de la population locale et permettant d'intégrer un ensemble de facteurs de risque (co-exposition à d'autres organochlorés, potentielle évolution de l'exposome liée à une baisse des apports nutritionnels traditionnels et une augmentation de la consommation de produits riches en acide gras saturés, prise en compte de l'éco-exposome).

L'application aux saisines sur les travailleurs des déchets et sur les outils numériques montre la nécessité d'étudier les interactions possibles entre des agents chimiques, biologiques, physiques et psycho-sociaux ayant des effets communs, tandis que celle sur les micro-capteurs propose de nouveaux outils de recueil de données individuelles nécessaires à l'exposome.

Enfin, l'application à l'auto-saisine sur les VTR, interroge sur l'intérêt de considérer l'ensemble des populations sensibles, et sur l'application de valeurs de référence, fondées sur ces populations particulières, à l'ensemble de la population. En effet, l'approche globale permise par l'exposome peut mettre en évidence pour certaines substances, par exemple également sources d'apports nutritionnels, des effets différenciés (positifs ou négatifs) entre populations sensibles et non-sensibles.

L'intégration du concept de l'exposome dans les activités de l'Agence requiert la formation de personnels et d'experts. Elle engendre des coûts supplémentaires en termes de temps et de moyens, liés à la complexité de cette problématique. Certains de ces coûts sont à considérer comme un investissement sur l'avenir, permettant à l'Anses de se préparer aux questions de demain. De plus, l'accompagnement du travail des collectifs par des équipes transversales en gestion et organisation des données ainsi qu'en développement de méthodes et d'outils opérationnels permettra de compenser une partie de ces coûts.

Ainsi, pour que l'Anses réponde à ses missions et aux fortes attentes sociétales, il est nécessaire qu'elle amorce dès aujourd'hui le virage de l'exposome. L'Anses est déjà bien engagée dans cette évolution, et dispose même d'une certaine avance par rapport aux autres agences en Europe, par les sujets explorés, les méthodologies développées et les enseignements apportés par les cas concrets déjà réalisés.

7. Bibliographie

- AFNOR. 2021. 'Norme : Atmosphères ambiantes - Capteurs pour la qualité de l'air - Concepts relatifs à l'utilisation de dispositifs de type « capteur » / « système-capteur » FD X43-121'. <https://norminfo.afnor.org/norme/pr-fd-x43-121/atmospheres-ambiantes-capteurs-pour-la-qualite-de-lair-concepts-relatifs-a-lutilisation-de-dispositifs-de-type-capteur/194518>.
- Akhbarizadeh, Razegheh, Giacomo Russo, Sergio Rossi, Katarina Golianova, Farid Moore, Marco Guida, Maria De Falco, and Lucia Grumetto. 2021. 'Emerging Endocrine Disruptors in Two Edible Fish from the Persian Gulf: Occurrence, Congener Profile, and Human Health Risk Assessment'. *Marine Pollution Bulletin* 166 (May): 112241. <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2021.112241>.
- Allen, Jessica, Reuben Balfour, Ruth Bell, and Michael Marmot. 2014. 'Social Determinants of Mental Health'. *International Review of Psychiatry (Abingdon, England)* 26 (4): 392–407. <https://doi.org/10.3109/09540261.2014.928270>.
- Amara, Adam, Clément Frainay, Fabien Jourdan, Thomas Naake, Steffen Neumann, Elva María Novoa-Del-Toro, Reza M. Salek, Liesa Salzer, Sarah Scharfenberg, and Michael Witting. 2022. 'Networks and Graphs Discovery in Metabolomics Data Analysis and Interpretation'. *Frontiers in Molecular Biosciences* 9: 841373. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.841373>.
- Andra, Syam S., Christine Austin, and Manish Arora. 2016. 'The Tooth Exposome in Children's Health Research'. *Current Opinion in Pediatrics* 28 (2): 221–27. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000327>.
- Anses. 2007a. 'Avis relatif à l'établissement de teneurs maximales pertinentes en polychlorobiphényles qui ne sont pas de type dioxine (PCB « non dioxin-like », PCB-NDL) dans divers aliments'. Avis de l'Anses. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. <https://www.anses.fr/fr/system/files/RCCP2006sa0305b.pdf>.
- . 2007b. 'Evaluation des risques sanitaires liés aux situations de dépassement des limites et références de qualité des eaux destinées à la consommation humaine'. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. <https://www.anses.fr/fr/system/files/EAUX-Ra-LimitesRef.pdf>.
- . 2010. 'Le Béryllium et Ses Composés'. Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel. Avis de l'Anses. Rapport d'expertise Collective. Maisons-Alfort, France: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. <https://www.anses.fr/fr/system/files/VLEP-Ra-beryllium.pdf>.
- . 2011a. 'Etude de l'Alimentation Française 2 (EAT2) - Tome 1 : Contaminants Inorganiques, Minéraux, Polluants Organiques Persistants, Mycotoxines, Phyto-Estrogènes'. Saisine n°2006-SA-0361. Avis de l'Anses. Rapport d'expertise Collective. Maisons-Alfort, France: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. <https://www.anses.fr/fr/system/files/PASER2006sa0361Ra1.pdf>.
- . 2011b. 'Le 1,3-Butadiène'. Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel Saisine n°2007-SA-0419. Avis de l'Anses. Rapport d'expertise Collective. Maisons-Alfort, France: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. <https://www.anses.fr/fr/system/files/VLEP2007sa0419Ra.pdf>.
- . 2012. 'Valeurs sanitaires de référence (VR)'. Guide des pratiques d'analyse et de choix Saisine n°2011-SA-0355. Maisons-Alfort, France: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. <https://www.anses.fr/fr/system/files/CHIM2011sa0355Ra.pdf>.

-
- . 2013a. 'Coexposition Professionnelle Au Bruit et Aux Substances Chimiques'. Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel Saisine n°2012-SA-0047. Rapport d'expertise Collective. Maisons-Alfort, France: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. <https://www.anses.fr/fr/system/files/VLEP2012sa0047Ra.pdf>.
- . 2013b. 'Évaluation des risques du bisphénol A (BPA) pour la santé humaine. Tome 1'. Saisines n°2009-SA-0331 et 2010-SA-0197. Avis de l'Anses. Rapport d'expertise collective. Maisons-Alfort, France: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. <https://www.anses.fr/fr/system/files/CHIM2009sa0331Ra-0.pdf?msclkid=7e60ef88bb3611eca8f900badb61d6b0>.
- . 2013c. 'Évaluation des risques sanitaires liés à la présence de résidus de médicaments dans les eaux destinées à la consommation humaine: méthode générale et application à la carbamazépine et à la danofloxacine'. Saisine n°2009-SA-0210. Avis de l'Anses. Rapport d'expertise collective. Maisons-Alfort, France: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. <https://www.anses.fr/fr/system/files/EAUX2009sa0210Ra.pdf>.
- . 2013d. 'Proposition de Valeurs Guides de Qualité d'air Intérieur. Le Dioxyde d'azote'. Saisine n°2011-SA-0021. Avis de l'Anses. Rapport d'expertise Collective. Maisons-Alfort, France: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. <https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2011sa0021Ra.pdf>.
- . 2014. 'Exposition agrégée au plomb: prise en compte des différents voies d'exposition. Appui à la saisine 2013-SA-0092'. Rapport d'appui scientifique et technique. Maisons-Alfort, France: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. <https://www.anses.fr/fr/system/files/AUT2013sa0092Ra.pdf>.
- . 2015a. 'Evaluation des risques pour la santé des végétaux liés à Ophraella communa, un insecte ravageur de l'ambrosie à feuilles d'armoise'. Saisine n°2014-SA-0199. Avis de l'Anses. Rapport d'expertise collective. Maisons-Alfort, France: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. <https://www.anses.fr/fr/system/files/SANTVEG2014SA0199Ra.pdf>.
- . 2015b. 'Information des consommateurs en matière de prévention des risques biologiques liés aux aliments Tome 2 - Évaluation de l'efficacité des stratégies de communication'. Saisine n°2012-SA-0118. Avis de l'Anses. Rapport d'expertise collective. Maisons-Alfort, France: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. <https://www.anses.fr/fr/system/files/BIORISK2012sa0118Ra-02.pdf>.
- . 2016a. 'Actualisation des repères du PNNS : Révision des repères de consommations alimentaires'. Saisine n°2018-SA-0248. Avis de l'Anses. Rapport d'expertise collective. Maisons-Alfort, France: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2012SA0103Ra-1.pdf>.
- . 2016b. 'Évaluation du poids des preuves à l'Anses : revue critique de la littérature et recommandations à l'étape d'identification des dangers'. Saisine n°2019-SA-0097. Avis de l'Anses. Rapport d'expertise collective. Maisons-Alfort, France: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. <https://www.anses.fr/fr/system/files/AUTRE2015SA0089Ra.pdf>.
- . 2016c. 'Prise En Compte de l'incertitude En Évaluation Des Risques : Revue de La Littérature et Recommandations Pour l'Anses'. Rapport d'étape Saisine n°2015-SA-0090. Avis de l'Anses. Rapport d'expertise Collective. Maisons-Alfort, France: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. <https://www.anses.fr/fr/system/files/AUTRE2015SA0090Ra.pdf>.

-
- . 2016d. 'Proposition de Valeurs Guides de Qualité d'air Intérieur. Méthode d'élaboration de Valeurs Guides d'air Intérieur. Seconde Édition.' Saisine n°2010-SA-0307. Avis de l'Anses. Rapport d'expertise Collective. Maisons-Alfort, France: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. <https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2010SA0307Ra.pdf>.
- . 2017a. 'Attribution des sources des maladies infectieuses d'origine alimentaire. Partie 1 : Revue des méthodes et inventaire des données.' Saisine n° 2015-SA-0162. Avis de l'Anses. Rapport d'expertise collective. Maisons-Alfort, France: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. <https://www.anses.fr/fr/system/files/BIORISK2015SA0162Ra.pdf>.
- . 2017b. 'Avis relatif aux produits de charcuterie crue contaminés par Trichinella spp.' Saisine n°2016-SA-0040. Avis de l'Anses. Maisons-Alfort, France: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. <https://www.anses.fr/fr/system/files/BIORISK2016SA0040.pdf>.
- . 2017c. 'Document de Référence Pour l'élaboration de Valeurs Limites d'exposition à Des Agents Chimiques En Milieu Professionnel'. Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel Saisine n°2016-SA-0248. Rapport d'expertise Collective. Maisons-Alfort, France: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. <https://www.anses.fr/fr/system/files/VLEP2016SA0248Ra.pdf>.
- . 2017d. 'Élaboration de VTR Par Voie Respiratoire Pour Le Toluène'. Saisine n°2007-SA-0102. Avis de l'Anses. Rapport d'expertise Collective. Maisons-Alfort, France: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. <https://www.anses.fr/fr/system/files/SUBSTANCES2017SA0102Ra.pdf>.
- . 2017e. 'Exposition au cadmium Propositions de valeurs toxicologiques de référence par ingestion, de valeurs sanitaires repères dans les milieux biologiques (sang, urines, ...)'. Saisine n°2015-SA-0140. Rapport d'expertise collective. Maisons-Alfort, France: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. <https://www.anses.fr/fr/system/files/VSR2015SA0140Ra-1.pdf>.
- . 2017f. 'Exposition des consommateurs des Antilles au chlordécone, résultats de l'étude Kannari'. Saisines n°2014-SA-0109 et 2017-SA-0029. Avis de l'Anses. Rapport d'expertise collective. Maisons-Alfort, France: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. <https://www.anses.fr/fr/system/files/ERCA2014SA0029Ra.pdf>.
- . 2017g. 'Valeurs Toxicologiques de Référence. Guide d'élaboration de l'Anses'. Saisine n° 2017-SA-0016. Rapport d'expertise Collective. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. <https://www.anses.fr/fr/system/files/SUBSTANCES2017SA0016Ra.pdf>.
- . 2018a. 'Attribution des sources des maladies infectieuses d'origine alimentaire. Partie 2 : Analyse des données épidémiologiques'. Saisine n°2015-SA-0162. Avis de l'Anses. Rapport d'expertise collective. Maisons-Alfort, France: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. <https://www.anses.fr/fr/system/files/BIORISK2015SA0162Ra-2.pdf>.
- . 2018b. 'Avis relatif aux mesures de maîtrise des salmonelles en filière porcine : état des connaissances et appréciation quantitative des risques'. Saisine n° 2016-SA-0037. Avis de l'Anses. Maisons-Alfort, France: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. <https://www.anses.fr/fr/system/files/BIORISK2016SA0037Ra.pdf>.
- . 2019a. 'Avis relatif à l'évolution de la méthodologie d'évaluation du risque vis-à-vis des abeilles domestiques et des insectes pollinisateurs sauvages dans le cadre des dossiers de demande d'autorisation de mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques'. Saisine n°2019-SA-0097. Avis de l'Anses. Maisons-Alfort,

- France: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. <https://www.anses.fr/fr/system/files/PHYTO2019SA0097.pdf>.
- . 2019b. 'Avis relatif à l'Exposition au cadmium (CAS n°7440-43-9) – Propositions de valeurs toxicologiques de référence (VTR) par ingestion, de valeurs sanitaires repères dans les milieux biologiques (sang, urine, ...) et de niveaux en cadmium dans les matières fertilisantes et supports de culture permettant de maîtriser la pollution des sols agricoles et la contamination des productions végétales.' Saisine n°2015-SA-0140. Avis de l'Anses. Maisons-Alfort, France: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.
- . 2019c. 'Avis relatif aux évaluations de risques post-accidentelles liées à l'incendie de l'usine Lubrizol en Seine-Maritime'. Saisine n°2019-SA-0165. Avis de l'Anses. Maisons-Alfort, France: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. <https://www.anses.fr/fr/system/files/ERCA2019SA0165-4.pdf>.
- . 2019d. 'Avis relatif aux risques et bénéfices associés à la consommation de poissons pélagiques contaminés par le mercure en Nouvelle-Calédonie'. Saisine n°2016-SA-0041. Avis de l'Anses. Maisons-Alfort, France: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. <https://www.anses.fr/fr/system/files/ERCA2016SA0041.pdf>.
- . 2019e. 'Effets sanitaires des particules de l'air ambiant extérieur selon les composés, les sources et la granulométrie'. Saisine n°2014-SA-0156. Rapport d'expertise collective. Maisons-Alfort, France: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. <https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2014SA0156Ra-Sante.pdf>.
- . 2019f. 'Risques liés aux pinnatoxines dans les coquillages'. Saisine n°2016-SA-0013. Avis de l'Anses. Rapport d'expertise collective. Maisons-Alfort, France: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. <https://www.anses.fr/fr/system/files/ERCA2016SA0013Ra.pdf>.
- . 2019g. 'Risques sanitaires pour les professionnels de la gestion des déchets en France'. Saisine n°2016-SA-0137. Avis de l'Anses. Rapport d'expertise collective. Maisons-Alfort, France: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. <https://www.anses.fr/fr/system/files/CONSO2016SA0137Ra.pdf>.
- . 2020a. 'Avis relatif à l'évaluation des risques liés aux niveaux d'activité physique et de sédentarité des enfants et des adolescents'. Saisine n°2017-SA-0064_a. Avis de l'Anses. Maisons-Alfort, France: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2017SA0064-a.pdf>.
- . 2020b. 'Campagne nationale exploratoire des pesticides dans l'air ambiant. Premières interprétations sanitaires'. Saisine n°2020-SA-0030. Rapport d'appui scientifique et technique révisé. Maisons-Alfort, France: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. <https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2020SA0030Ra.pdf>.
- . 2020c. 'Déclaration des produits du tabac et produits connexes en France. Produits du tabac : bilan 2016-2020'. Saisine n°2018-SA-0189. Rapport d'appui scientifique et technique. Maisons-Alfort, France: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. <https://www.anses.fr/fr/system/files/CONSO2018SA0189Ra-1.pdf>.
- . 2020d. 'Déclaration des produits du tabac et produits connexes en France. Produits du vapotage : bilan 2016-2020'. Saisine n°2018-SA-0189. Rapport d'appui scientifique et technique. Maisons-Alfort, France: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. <https://www.anses.fr/fr/system/files/CONSO2018SA0189Ra-1.pdf>.

-
- . 2020e. 'Draft. Expert Appraisal on Recommending Occupational Exposure Limits for Chemical Agents- Assessment of Health Effects and Methods for the Measurement of Exposure Levels in Workplace Atmospheres for Toluene Diisocyanate Mixed Isomers (TDI) CAS N° 26471-62-5'. Document de consultation Saisine n°2012-SA-0080. Rapport d'expertise Collective. Maisons-Alfort, France: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. https://www.anses.fr/fr/system/files/REC_NEC_VLEP_TDI_pourconsult_paraphV3.pdf
- . 2020f. 'Guide méthodologique pour l'élaboration de l'expertise en vue de la création ou de la modification de tableaux de maladies professionnelles, ou de recommandations aux comités régionaux de reconnaissance des maladies professionnelles'. Rapport d'expertise collective. Maisons-Alfort, France: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. <https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2019SA0220Ra.pdf>.
- . 2020g. 'Impacts sanitaires et coûts associés à l'ambroisie à feuilles d'armoise en France'. Saisine n°2018-SA-0088. Rapport d'expertise collective. Maisons-Alfort, France: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. <https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2018SA0088Ra.pdf>.
- . 2020h. 'Méthodologie de hiérarchisation des dangers biologiques et chimiques dans les aliments'. Saisine n°2016-SA-0153. Avis de l'Anses. Rapport d'expertise collective. Maisons-Alfort, France: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. <https://www.anses.fr/fr/system/files/BIORISK2016SA0153Ra.pdf>.
- . 2020i. 'Méthodologie d'évaluation des méthodes de mesure dans l'air des lieux de travail et l'air intérieur'. Autosaisine n°2020-SA-0050. Rapport d'expertise collective. Maisons-Alfort, France: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. <https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2020SA0050Ra.pdf>.
- . 2020j. 'Stratégie de lutte vis-à-vis de Xylella fastidiosa Phase 2'. Saisine n°2018-SA-0248. Avis de l'Anses. Rapport d'expertise collective. Maisons-Alfort, France: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. <https://www.anses.fr/fr/system/files/SANTVEG2018SA0248Ra-1.pdf>.
- . 2020k. 'La résistance aux antibiotiques, une problématique majeure pour les animaux et les humains'. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. 17 November 2020. <https://www.anses.fr/fr/content/la-r%C3%A9sistance-aux-antibiotiques-une-probl%C3%A9matique-majeure-pour-les-animaux-et-les-humains>.
- . 2021a. 'Avis relatif à la mise en œuvre d'un plan de contrôle orienté sur les denrées alimentaires d'origine animale et végétale produites sur le pourtour du golfe de Fos-sur-Mer'. Saisine n°2018-SA-0104. Avis de l'Anses. Maisons-Alfort, France: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. <https://www.anses.fr/fr/system/files/ERCA2019SA0165-4.pdf>.
- . 2021b. 'Avis relatif à la pertinence de la ré-évaluation des risques sanitaires liés à la présence d'ions perchlorate dans les eaux destinées à la consommation humaine à la lumière des travaux de l'US EPA publiés le 23 mai 2019'. Saisine n°2019-SA-0116. Avis de l'Anses. Maisons-Alfort, France: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. <https://www.anses.fr/fr/system/files/VSR2019SA0116.pdf>.
- . 2021c. 'Avis relatif à la surveillance sanitaire à mettre en œuvre pour le SARS-CoV-2 au sein des élevages de visons et lien avec la santé des travailleurs auprès des visons'. Saisine n°2020-SA-0158. Avis de l'Anses. Maisons-Alfort, France: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. <https://www.anses.fr/fr/system/files/SABA2020SA0158.pdf>.

-
- . 2021d. 'Avis relatif à une demande d'avis sur les mesures de gestion en santé animale et en sécurité sanitaire des aliments lors de suspicions et de confirmations de cas de fièvre charbonneuse'. Saisine n°2010-SA-0007. Avis de l'Anses. Maisons-Alfort, France: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. <https://www.anses.fr/fr/system/files/SANT2010sa0007.pdf>.
- . 2021e. 'Cancer de la prostate en lien avec les pesticides incluant le chlordécone'. Saisine n°2018-SA-0267. Avis de l'Anses. Rapport d'expertise collective. Maisons-Alfort, France: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. <https://www.anses.fr/fr/system/files/2018SA0267Ra.pdf>.
- . 2021f. 'Evaluation des indicateurs biologiques d'exposition en vue de la recommandation de valeurs biologiques de référence pour le 2-méthoxy-1-propanol (1PG2ME ou PGME β ; CAS 1589-47-5) et l'acétate de 2-méthoxypropyle (1PG2MEA ou PGMA β ; CAS 70657-70-4)'. Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel Saisine n°2012-SA-0073. Avis de l'Anses. Rapport d'expertise collective. Maisons-Alfort, France: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. <https://www.anses.fr/fr/system/files/VSR2013SA0105Ra.pdf>.
- . 2021g. 'Evaluation des indicateurs biologiques d'exposition en vue de la recommandation de valeurs limites biologiques et de valeurs biologiques de référence pour le trichloroéthylène (n° CAS 79-01-6)'. Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel Saisine n°2013-SA-0105. Avis de l'Anses. Rapport d'expertise collective. Maisons-Alfort, France: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. <https://www.anses.fr/fr/system/files/VSR2013SA0105Ra.pdf>.
- . 2021h. 'Les brévétotoxines. Exposition par consommation de coquillages, par inhalation d'embruns ou par contact en cas de baignade ou d'activités nautiques'. Saisine n°2020-SA-0020. Avis révisé et avis de l'Anses. Rapport d'expertise collective. Maisons-Alfort, France: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. <https://www.anses.fr/fr/system/files/ERCA2016SA0013Ra.pdf>.
- . 2021i. 'Note relatif à la recommandation de niveaux en cadmium dans les matières fertilisantes permettant de maîtriser la contamination en cadmium des sols et des productions agricoles et l'exposition de la population humaine'. Demande n°2021-AST-0120. Appui scientifique et technique de l'Anses. Maisons-Alfort, France: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. <https://www.anses.fr/fr/system/files/ERCA2021AST0120.pdf>.
- . 2021j. 'Surveillance des médicaments vétérinaires en post-AMM'. Rapport annuel. Maisons-Alfort, France: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. <https://www.anses.fr/fr/system/files/ANMV-Ra-Pharmacovigilance2020.pdf>.
- . 2021k. 'Valeurs sanitaires de référence. Le valproate de sodium'. Valeurs sanitaires de référence Saisine n°2018-SA-0214. Avis de l'Anses. Rapport d'expertise collective. Maisons-Alfort, France: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. <https://www.anses.fr/fr/system/files/VSR2018SA0214Ra.pdf>.
- . 2021l. 'Valeurs sanitaires de référence pour le chlordécone'. Valeurs sanitaires de référence Saisine n°2018-SA-0166. Avis révisé de l'Anses. Rapport révisé d'expertise collective. Maisons-Alfort, France: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. <https://www.anses.fr/fr/system/files/ERCA2018SA0166Ra.pdf>.
- . 2021m. 'ChlorExpo, une étude affinée de l'exposition alimentaire au chlordécone de la population des Antilles'. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. 28 June 2021.

- <https://www.anses.fr/fr/content/chlorexpo-une-%C3%A9tude-affin%C3%A9e-de-%E2%80%99exposition-alimentaire-au-chlord%C3%A9cone-de-la-population-des>.
- . 2021n. 'Appel à candidatures d'experts pour la constitution d'un Groupe de travail (GT). GT Grippe porcine'. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. https://www.anses.fr/fr/system/files/APC_GT_Grippe_porcine_Role_et_missions.pdf.
- . 2022a. 'Avis relatif à la pertinence de la ré-évaluation de la VTR chronique par voie orale pour les ions perchlorate'. Saisine n°2019-SA-0116. Avis de l'Anses. Maisons-Alfort, France: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. <https://www.anses.fr/fr/system/files/VSR2019SA0116-1.pdf>.
- . 2022b. 'Avis relatif à l'utilisation de micro-capteurs pour le suivi de la qualité de l'air intérieur et extérieur DOUBLON ?' Saisine n° 2018-SA-0271. Avis de l'Anses. Maisons-Alfort, France: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.
- . 2022c. 'État des connaissances sur les approches existantes pour la prise en compte des mélanges. Réflexion pour l'élaboration de valeurs de référence'. Autosaisine n°2016-SA-0101 et Saisine n°2018-SA-0152. Rapport d'expertise collective. Maisons-Alfort, France: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. https://www.anses.fr/fr/system/files/Rapport_VGAI_melange_phase1_vconsult.pdf.
- . 2022d. 'Méthode d'élaboration de VTR Pour Un Mélange de Substances et Application Au Mélange Toluène, Xylène, Éthylbenzène et Benzène (BTEX)'. Maisons-Alfort, France: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.
- . 2022e. 'Micro-capteurs pour le suivi de la qualité de l'air intérieur et extérieur. Volume 1. De l'usage des micro-capteurs à des fins d'évaluation de l'exposition individuelle'. Saisine n°2018-SA-0271. Rapport d'expertise collective. Maisons-Alfort, France: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.
- . 2022f. 'Micro-capteurs pour le suivi de la qualité de l'air intérieur et extérieur. Volume 2. Mesures citoyennes de qualité de l'air. Figures, Savoirs, Actions'. Saisine n° 2018-SA-0271. Rapport d'expertise collective. Maisons-Alfort, France: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.
- . 2022g. 'Travaux exposant aux fumées de soudage à inscrire à la liste des substances, mélanges et procédés cancérigènes'. Valeurs sanitaires de référence Saisine n°2017-SA-0237. Avis de l'Anses. Rapport d'expertise collective. Maisons-Alfort, France: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. <https://www.anses.fr/fr/system/files/VSR2017SA0237Ra-2.pdf>.
- . 2022h. 'Valeur Guide de Qualité d'air Intérieur (CGAI). Construction de VGAI Mélange : Etude de Cas Pour Un Mélange de Substances Irritantes.' Autosaisine n°2016-SA-0101. Maisons-Alfort, France: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.
- . 2022i. 'Valeurs Toxicologiques de Référence (VTR). VTR Par Voie Respiratoire Pour Les Particules de l'air Ambiant Extérieur. Recommandation de VTR Long Terme Pour Les PM2,5 et Extrapolation Aux PM10. Faisabilité d'élaboration de VTR Pour Le Carbone Suie et Pour Les Particules Ultrafines'. Autosaisine n°2019-SA-0198. Maisons-Alfort, France: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.
- . 2022j. 'Les valeurs de référence'. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. 5 April 2022. <https://www.anses.fr/fr/content/les-valeurs-de-r%C3%A9f%C3%A9rence>.

- . à paraître. 'Impacts des substances chimiques sur les récifs coralliens'. Avis de l'Anses. Rapport d'expertise collective. Maisons-Alfort, France: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.
- Anses, E Chatzidimitriou, A Mienne, S Pierlot, L Noel, and X Sarda. 2019. 'Assessment of Combined Risk to Pesticide Residues through Dietary Exposure'. *EFSA Journal* 17 (EU-FORA: Series 2). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2019.e170910>.
- Arazy, Ofer, and Dan Malkinson. 2021. 'A Framework of Observer-Based Biases in Citizen Science Biodiversity Monitoring: Semi-Structuring Unstructured Biodiversity Monitoring Protocols'. *Frontiers in Ecology and Evolution* 9 (July): 693602. <https://doi.org/10.3389/fevo.2021.693602>.
- Arnich, Nathalie, Eric Abadie, Nicolas Delcourt, Valérie Fessard, Jean-Marc Fremy, Vincent Hort, Emmeline Lagrange, et al. 2020. 'Health Risk Assessment Related to Pinnatoxins in French Shellfish'. *Toxicon* 180 (June): 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2020.03.007>.
- Arnich, Nathalie, and Anne Thébault. 2018. 'Dose-Response Modelling of Paralytic Shellfish Poisoning (PSP) in Humans'. *Toxins* 10 (4): 141. <https://doi.org/10.3390/toxins10040141>.
- ATSDR. 2020. 'Minimum Risk Levels for Hazardous Substances'.
- Atugoda, Thilakshani, Meththika Vithanage, Hasintha Wijesekara, Nanthi Bolan, Ajit K. Sarmah, Michael S. Bank, Siming You, and Yong Sik Ok. 2021. 'Interactions between Microplastics, Pharmaceuticals and Personal Care Products: Implications for Vector Transport'. *Environment International* 149 (April): 106367. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106367>.
- Augustin, Jean-Christophe, Pauline Kooh, Thomas Bayeux, Laurent Guillier, Thierry Meyer, Nathalie Jourdan-Da Silva, Isabelle Villena, Moez Sanaa, Olivier Cerf, and null On Behalf Of The Anses Working Group On Consumer Information On Foodborne Biological Risks. 2020. 'Contribution of Foods and Poor Food-Handling Practices to the Burden of Foodborne Infectious Diseases in France'. *Foods (Basel, Switzerland)* 9 (11): E1644. <https://doi.org/10.3390/foods9111644>.
- Augustin, Jean-Christophe, Pauline Kooh, Lapo Mughini-Gras, Laurent Guillier, Anne Thébault, Frédérique Audiat-Perrin, Vasco Cadavez, Ursula Gonzales-Barron, and Moez Sanaa. 2021. 'Risk Factors for Sporadic Infections Caused by Shiga Toxin-Producing Escherichia Coli: A Systematic Review and Meta-Analysis'. *Microbial Risk Analysis, Risk factors for sporadic foodborne diseases by meta-analysis of observational studies*, 17 (April): 100117. <https://doi.org/10.1016/j.mran.2020.100117>.
- Azevedo, Marli, Lisa Mullis, and Sudhakar Agnihothram. 2017. 'Viral and Bacterial Co-Infection and Its Implications'. *SciFed Virology Research Journal* 1 (1): 10.23959/sfjv-1000002.
- Bach, Jean-François, Olivier Houdé, Pierre Léna, and Serge Tisseron. 2013. *L'enfant et les écrans: un avis de l'Académie des sciences*. Éducation. Paris: Le Pommier. <https://www.academie-sciences.fr/pdf/rapport/avis0113.pdf>.
- Bailey, Christyn, Aurélie Rubin, Nicole Strepparava, Helmut Segner, Jean-François Rubin, and Thomas Wahli. 2018. 'Do Fish Get Wasted? Assessing the Influence of Effluents on Parasitic Infection of Wild Fish'. *PeerJ* 6 (November): e5956. <https://doi.org/10.7717/peerj.5956>.
- Barouki, Robert, Karine Audouze, Christel Becker, Ludek Blaha, Xavier Coumoul, Spyros Karakitsios, Jana Klanova, Gary W Miller, Elliott J Price, and Denis Sarigiannis. 2021. 'The Exposome and Toxicology: A Win-Win Collaboration'. *Toxicological Sciences*, December, kfab149. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab149>.
- Barouki, Robert, Karine Audouze, Xavier Coumoul, Florence Demenais, and Dominique Gauguier. 2018. 'Integration of the Human Exposome with the Human Genome to Advance Medicine'. *Biochimie* 152 (September): 155–58. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2018.06.023>.

- Bastiaanssen, Thomaz F. S., Sofia Cussotto, Marcus J. Claesson, Gerard Clarke, Timothy G. Dinan, and John F. Cryan. 2020. 'Gutted! Unraveling the Role of the Microbiome in Major Depressive Disorder'. *Harvard Review of Psychiatry* 28 (1): 26–39. <https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000243>.
- BAuA. 2014. 'Research and Development Programme 2014-2017'. [www.Baua.De. 2014. https://www.baua.de/EN/Tasks/Research/Research-and-development-programme-2014-2017/Research-and-development-programme-2014-2017.html](https://www.baua.de/EN/Tasks/Research/Research-and-development-programme-2014-2017/Research-and-development-programme-2014-2017.html).
- Béchaux, Camille, Laurent Bodin, Stéphan Cléménçon, and Amélie Crépet. 2014. 'PBPk and Population Modelling to Interpret Urine Cadmium Concentrations of the French Population'. *Toxicology and Applied Pharmacology* 279 (3): 364–72. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2014.06.026>.
- Béchaux, Camille, Amélie Crépet, and Stéphan Cléménçon. 2014. 'Improving Dietary Exposure Models by Imputing Biomonitoring Data through ABC Methods'. *The International Journal of Biostatistics* 10 (2): 277–87. <https://doi.org/10.1515/ijb-2013-0062>.
- Béchaux, Camille, Marco Zeilmaker, Mathilde Merlo, Bas Bokkers, and Amélie Crépet. 2014. 'An Integrative Risk Assessment Approach for Persistent Chemicals: A Case Study on Dioxins, Furans and Dioxin-like PCBs in France'. *Regulatory Toxicology and Pharmacology: RTP* 70 (1): 261–69. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2014.07.004>.
- Becker, Daniel J., Alex D. Washburne, Christina L. Faust, Erin A. Mordecai, and Raina K. Plowright. 2019. 'The Problem of Scale in the Prediction and Management of Pathogen Spillover'. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 374 (1782): 20190224. <https://doi.org/10.1098/rstb.2019.0224>.
- Benichou, Jacques. 2007. 'Biostatistics and Epidemiology: Measuring the Risk Attributable to an Environmental or Genetic Factor'. *Comptes Rendus Biologies, L'épidémiologie : une science en développement / Epidemiology : a developing science*, 330 (4): 281–98. <https://doi.org/10.1016/j.crvi.2007.02.015>.
- Beque, Maryline. 2014. 'Les risques psychosociaux au travail : Un panorama d'après l'enquête Santé et itinéraire professionnel 2010'. *Dares Analyses*, no. 31: 11p.
- Beque, Maryline, and Amélie Mauroux. 2018. 'Conditions de travail : une autonomie en recul mais une ambiance de travail moins tendue. Enquête Conditions de travail et risques psychosociaux 2016'. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*, no. 12–13: 221–27.
- Berg, Martin van den, Karin Kypke, Alexander Kotz, Angelika Tritscher, Seoung Yong Lee, Katarina Magulova, Heidelore Fiedler, and Rainer Malisch. 2017. 'WHO/UNEP Global Surveys of PCDDs, PCDFs, PCBs and DDTs in Human Milk and Benefit-Risk Evaluation of Breastfeeding'. *Archives of Toxicology* 91 (1): 83–96. <https://doi.org/10.1007/s00204-016-1802-z>.
- Bertin, M., N. Fouquet, M. Léonard, E. Chazelle, and Y. Roquelaure. 2018. 'Facteurs de risque organisationnels et psychosociaux associés aux contraintes posturales en milieu professionnel. Résultats à partir de l'enquête SUMER 2010'. *Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement* 79 (4): 564–65. <https://doi.org/10.1016/j.admp.2018.05.012>.
- Bessonneau, Vincent, Jennifer Ings, Mark McMaster, Richard Smith, Leslie Bragg, Mark Servos, and Janusz Pawliszyn. 2017. 'In Vivo Microsampling to Capture the Elusive Exposome'. *Scientific Reports* 7 (1): 44038. <https://doi.org/10.1038/srep44038>.
- Billet, Logan S., Vanessa P. Wuerthner, Jessica Hua, Rick A. Relyea, and Jason T. Hoverman. 2021. 'Population-level Variation in Infection Outcomes Not Influenced by Pesticide Exposure in Larval Wood Frogs (*Rana Sylvatica*)'. *Freshwater Biology* 66 (6): 1169–81. <https://doi.org/10.1111/fwb.13708>.
- Bonefeld-Jørgensen, Eva Cecilie, Helle Raun Andersen, Thomas Høj Rasmussen, and Anne Marie Vinggaard. 2001. 'Effect of Highly Bioaccumulated Polychlorinated Biphenyl

- Congeners on Estrogen and Androgen Receptor Activity'. *Toxicology* 158 (3): 141–53. [https://doi.org/10.1016/S0300-483X\(00\)00368-1](https://doi.org/10.1016/S0300-483X(00)00368-1).
- Boobis, Alan R., Bernadette C. Ossendorp, Ursula Banasiak, Paul Y. Hamey, Istvan Sebestyen, and Angelo Moretto. 2008. 'Cumulative Risk Assessment of Pesticide Residues in Food'. *Toxicology Letters* 180 (2): 137–50. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2008.06.004>.
- Boon, P.E., H. Van der Voet, M.T.M. Van Raaij, and J.D. Van Klaveren. 2008. 'Cumulative Risk Assessment of the Exposure to Organophosphorus and Carbamate Insecticides in the Dutch Diet'. *Food and Chemical Toxicology* 46 (9): 3090–98. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2008.06.083>.
- Bopp, Stephanie K., Robert Barouki, Werner Brack, Silvia Dalla Costa, Jean-Lou C. M. Dorne, Paula E. Drakvik, Michael Faust, et al. 2018. 'Current EU Research Activities on Combined Exposure to Multiple Chemicals'. *Environment International* 120 (November): 544–62. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.07.037>.
- Bordier, Marion, Theethawat Uea-Anuwong, Aurélie Binot, Pascal Hendrikx, and Flavie L. Goutard. 2020. 'Characteristics of One Health Surveillance Systems: A Systematic Literature Review'. *Preventive Veterinary Medicine* 181 (August). <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2018.10.005>.
- Bornehag, Carl-Gustaf, Efthymia Kitraki, Antonios Stamatakis, Emily Panagiotidou, Christina Rudén, Huan Shu, Christian Lindh, Joelle Ruegg, and Chris Gennings. 2019. 'A Novel Approach to Chemical Mixture Risk Assessment—Linking Data from Population-Based Epidemiology and Experimental Animal Tests'. *Risk Analysis* 39 (10): 2259–71. <https://doi.org/10.1111/risa.13323>.
- Bortone, Stephen A., and William P. Davis. 1994. 'Fish Intersexuality as Indicator of Environmental Stress'. *BioScience* 44 (3): 165–72. <https://doi.org/10.2307/1312253>.
- Botías, Cristina, Julia C. Jones, Tobias Pamminer, Ignasi Bartomeus, William O. H. Hughes, and Dave Goulson. 2021. 'Multiple Stressors Interact to Impair the Performance of Bumblebee *Bombus Terrestris* Colonies'. Edited by Rebecca Morris. *Journal of Animal Ecology* 90 (2): 415–31. <https://doi.org/10.1111/1365-2656.13375>.
- Bouvier, E, F Brouillard, J Molet, D Claverie, J-H Cabungcal, N Cresto, N Doligez, et al. 2017. 'Nrf2-Dependent Persistent Oxidative Stress Results in Stress-Induced Vulnerability to Depression'. *Molecular Psychiatry* 22 (12): 1701–13. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.144>.
- Branca, Jacopo J. V., Claudia Fiorillo, Donatello Carrino, Ferdinando Paternostro, Niccolò Taddei, Massimo Gulisano, Alessandra Pacini, and Matteo Becatti. 2020. 'Cadmium-Induced Oxidative Stress: Focus on the Central Nervous System'. *Antioxidants* 9 (6): 492. <https://doi.org/10.3390/antiox9060492>.
- Braun, Joseph M., Chris Gennings, Russ Hauser, and Thomas F. Webster. 2016. 'What Can Epidemiological Studies Tell Us about the Impact of Chemical Mixtures on Human Health?' *Environmental Health Perspectives* 124 (1). <https://doi.org/10.1289/ehp.1510569>.
- Brooks, Daniel R., Eric P. Hoberg, Walter A. Boeger, and Valeria Trivellone. 2021. 'Emerging Infectious Disease: An Underappreciated Area of Strategic Concern for Food Security'. *Transboundary and Emerging Diseases*, February. <https://doi.org/10.1111/tbed.14009>.
- Buck Louis, Germaine M., Melissa M. Smarr, and Chirag J. Patel. 2017. 'The Exposome Research Paradigm: An Opportunity to Understand the Environmental Basis for Human Health and Disease'. *Current Environmental Health Reports* 4 (1): 89–98. <https://doi.org/10.1007/s40572-017-0126-3>.
- Buck Louis, Germaine M., Edwina Yeung, Rajeshwari Sundaram, S. Katherine Laughon, and Cuilin Zhang. 2013. 'The Exposome - Exciting Opportunities for Discoveries in Reproductive and Perinatal Epidemiology: Exposome and Reproductive and Perinatal

- Epidemiology'. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 27 (3): 229–36. <https://doi.org/10.1111/ppe.12040>.
- Burens, Isabelle, Pascale Mercieca, Charles Parmentier, and Jack Bernon. 2011. 'Comprendre les effets cumulatifs des risques pour les populations en situation de travail fragile. Convention ANSES - ANACT, n°06 CRD 31. Rapport final (CONDIDENTIEL)'. Editions de l'Anact. https://veille-travail.anact.fr/osiros/result/notice.php?queryosiros=id%3A%2828722%29&from=panier&osirosstart=0&sort_define=tri_annee&sort_order=1#.
- Cadiou, Solène, Xavier Basagaña, Juan R. Gonzalez, Johanna Lepeule, Martine Vrijheid, Valérie Siroux, and Rémy Slama. 2021. 'Performance of Approaches Relying on Multidimensional Intermediary Data to Decipher Causal Relationships between the Exposome and Health: A Simulation Study under Various Causal Structures'. *Environment International* 153 (August): 106509. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106509>.
- Canu, Irina Guseva, Benjamin Guinhouya, Roseline Bonnard, Jérémie Botton, Frédéric Clerc, Anne Sophie Ficheux, Youssef Oulhote, et al. 2021. 'Towards Establishing the National Referential on Exposure Factors in France'. *ISEE Conference Abstracts*, August. <https://doi.org/10.1289/isee.2021.P-004>.
- Cao, S., X. Duan, X. Zhao, Y. Chen, B. Wang, C. Sun, B. Zheng, and F. Wei. 2016. 'Health Risks of Children's Cumulative and Aggregative Exposure to Metals and Metalloids in a Typical Urban Environment in China'. *Chemosphere* 147 (March): 404–11. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2015.12.134>.
- Cao-Lei, L., S. R. de Rooij, S. King, S. G. Matthews, G. a. S. Metz, T. J. Roseboom, and M. Szyf. 2020. 'Prenatal Stress and Epigenetics'. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 117 (October): 198–210. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.05.016>.
- Caporale, Nicolò, Michelle Leemans, Lina Birgersson, Pierre-Luc Germain, Cristina Cheroni, Gábor Borbély, Elin Engdahl, et al. 2022. 'From Cohorts to Molecules: Adverse Impacts of Endocrine Disrupting Mixtures'. *Science* 375 (6582): eabe8244. <https://doi.org/10.1126/science.abe8244>.
- Carne, G., S. Leconte, V. Sirot, N. Breysse, P. M. Badot, A. Bispo, I. Z. Deportes, C. Dumat, G. Rivière, and A. Crépet. 2021. 'Mass Balance Approach to Assess the Impact of Cadmium Decrease in Mineral Phosphate Fertilizers on Health Risk: The Case-Study of French Agricultural Soils'. *Science of The Total Environment* 760 (March): 143374. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.143374>.
- Caudeville, Julien, Roseline Bonnard, Céline Boudet, Sébastien Denys, Gérard Govaert, and André Cicolella. 2012. 'Development of a Spatial Stochastic Multimedia Exposure Model to Assess Population Exposure at a Regional Scale'. *The Science of the Total Environment* 432 (August): 297–308. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2012.06.001>.
- Caudeville, Julien, Corentin Regrain, Frederic Tognet, Roseline Bonnard, Mohammed Guedda, Celine Brochot, Maxime Beauchamp, et al. 2021. 'Characterizing Environmental Geographic Inequalities Using an Integrated Exposure Assessment'. *Environmental Health: A Global Access Science Source* 20 (1): 58. <https://doi.org/10.1186/s12940-021-00736-9>.
- Chiolero, Arnaud, and David Buckeridge. 2020. 'Glossary for Public Health Surveillance in the Age of Data Science'. *Journal of Epidemiology and Community Health*, April, jech-2018-211654. <https://doi.org/10.1136/jech-2018-211654>.
- Ciliberti, Alexandre, Arnaud Chaumot, Rémi Recoura-Massaquant, André Chandesris, Adeline François, Marina Coquery, Martial Ferréol, and Olivier Geffard. 2017. 'Caged Gammarus as Biomonitors Identifying Thresholds of Toxic Metal Bioavailability That Affect Gammarid Densities at the French National Scale'. *Water Research* 118 (July): 131–40. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2017.04.031>.

- Clewell, Rebecca A., Jeremy A. Leonard, Chantel I. Nicolas, Jerry L. Campbell, Miyoung Yoon, Alina Y. Efremenko, Patrick D. McMullen, et al. 2020. 'Application of a Combined Aggregate Exposure Pathway and Adverse Outcome Pathway (AEP-AOP) Approach to Inform a Cumulative Risk Assessment: A Case Study with Phthalates'. *Toxicology in Vitro* 66 (August): 104855. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2020.104855>.
- Coker, Eric S., Laura Cavalli, Enrico Fabrizi, Gianni Guastella, Enrico Lippo, Maria Laura Parisi, Nicola Pontarollo, Massimiliano Rizzati, Alessandro Varacca, and Sergio Vergalli. 2020. 'The Effects of Air Pollution on COVID-19 Related Mortality in Northern Italy'. *Environmental and Resource Economics* 76 (4): 611–34. <https://doi.org/10.1007/s10640-020-00486-1>.
- Coulon, Marianne, Frank Schurr, Anne-Claire Martel, Nicolas Cougoule, Adrien Bégau, Patrick Mangoni, Gennaro Di Prisco, et al. 2019. 'Influence of Chronic Exposure to Thiamethoxam and Chronic Bee Paralysis Virus on Winter Honey Bees'. *PLOS ONE* 14 (8): e0220703. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220703>.
- Coutrot, Thomas. 2018. 'Travail et bien-être psychologique : l'apport de l'enquête CT-RPS 2016'. *Dares Analyses Document d'études de la Dares* (217): 53p.
- Coutrot, Thomas, and Nicolas Sandret. 2015. 'Piloteage Du Travail et Risques Psychosociaux'. *Dares Analyses*, no. 003: 10.
- Cox, Shanna, Amanda Sue Niskar, K.M. Venkat Narayan, and Michele Marcus. 2007. 'Prevalence of Self-Reported Diabetes and Exposure to Organochlorine Pesticides among Mexican Americans: Hispanic Health and Nutrition Examination Survey, 1982–1984'. *Environmental Health Perspectives* 115 (12): 1747–52. <https://doi.org/10.1289/ehp.10258>.
- Crédoc. 2021. 'Baromètre du numérique : Enquête sur la diffusion des technologies de l'information et de la communication dans la société française'. Edition 2021. Centre de Recherche pour l'Étude et l'Observation des Conditions de Vie.
- Crépet, A., J. Tressou, V. Graillot, C. Béchaux, S. Pierlot, F. Héraud, and J. Ch Leblanc. 2013. 'Identification of the Main Pesticide Residue Mixtures to Which the French Population Is Exposed'. *Environmental Research* 126 (October): 125–33. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2013.03.008>.
- Crépet, Amélie, Sébastien Denys, and Marion Hulin. 2012. 'Exposition Agrégée, Combinée, Cumulées à Des Substances Chimiques et Risques Associés'. *Environnement, Risques & Santé* 11 (5): 424–25. <https://doi.org/10.1684/ers.2012.0570>.
- Crépet, Amélie, The Minh Luong, Janis Baines, Polly E. Boon, Julie Ennis, Marc Kennedy, Isabelle Massarelli, et al. 2021. 'An International Probabilistic Risk Assessment of Acute Dietary Exposure to Pesticide Residues in Relation to Codex Maximum Residue Limits for Pesticides in Food'. *Food Control* 121 (March): 107563. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2020.107563>.
- Crépet, Amélie, Paule Vasseur, Julien Jean, Pierre-Marie Badot, Fabrice Nessler, Jean-Paul Vernoux, Cyril Feidt, and -Kodja Sakina Mhaouty. 2022. 'Integrating Selection and Risk Assessment of Chemical Mixtures: A Novel Approach Applied to a Breast Milk Survey'. *Environmental Health Perspectives* 130 (3): 35001. <https://doi.org/10.1289/EHP8262>.
- Crépet, Marie Vanacker, Corinne Sprong, Waldo de Boer, Urska Blaznik, Marc Kennedy, Chris Anagnostopoulos, et al. 2019. 'Selecting Mixtures on the Basis of Dietary Exposure and Hazard Data: Application to Pesticide Exposure in the European Population in Relation to Steatosis'. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 222 (2): 291–306. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2018.12.002>.
- Crofton, Kevin M., Da-Lian Ding, Robert Padich, Michele Taylor, and Donald Henderson. 2000. 'Hearing Loss Following Exposure during Development to Polychlorinated Biphenyls: A Cochlear Site of Action'. *Hearing Research* 144 (1–2): 196–204. [https://doi.org/10.1016/S0378-5955\(00\)00062-9](https://doi.org/10.1016/S0378-5955(00)00062-9).

- Crotwell, Andrew, M. Steinbacher, World Meteorological Organization (WMO), and Other Greenhouse Gases and Related Measurement Techniques (GGMT-2017) 19th WMO/IAEA Meeting on Carbon Dioxide. 2018. '19th WMO/IAEA Meeting on Carbon Dioxide, Other Greenhouse Gases and Related Measurement Techniques (GGMT-2017)'. GAW 242. Technical Publications. Geneva: WMO.
- Cryan, John F., and Timothy G. Dinan. 2015. 'More than a Gut Feeling: The Microbiota Regulates Neurodevelopment and Behavior'. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 40 (1): 241–42. <https://doi.org/10.1038/npp.2014.224>.
- Cuco, Ana P., Nelson Abrantes, Fernando Gonçalves, Justyna Wolinska, and Bruno B. Castro. 2017. 'Interplay between Fungicides and Parasites: Tebuconazole, but Not Copper, Suppresses Infection in a Daphnia-Metschnikowia Experimental Model'. *PLOS ONE* 12 (2): e0172589. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172589>.
- Cusick, Jessica A., Cara L. Wellman, and Gregory E. Demas. 2021. 'The Call of the Wild: Using Non-Model Systems to Investigate Microbiome–Behaviour Relationships'. *Journal of Experimental Biology* 224 (10): jeb224485. <https://doi.org/10.1242/jeb.224485>.
- Dallaire, Renée, Éric Dewailly, Pierre Ayotte, Nadine Forget-Dubois, Sandra W. Jacobson, Joseph L. Jacobson, and Gina Muckle. 2014. 'Growth in Inuit Children Exposed to Polychlorinated Biphenyls and Lead during Fetal Development and Childhood'. *Environmental Research* 134 (October): 17–23. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.06.023>.
- David, Arthur, Jade Chaker, Elliott J. Price, Vincent Bessonneau, Andrew J. Chetwynd, Chiara M. Vitale, Jana Klánová, et al. 2021. 'Towards a Comprehensive Characterisation of the Human Internal Chemical Exposome: Challenges and Perspectives'. *Environment International* 156 (November): 106630. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106630>.
- David, Arthur, Anke Lange, Alaa Abdul-Sada, Charles R. Tyler, and Elizabeth M. Hill. 2017. 'Disruption of the Prostaglandin Metabolome and Characterization of the Pharmaceutical Exposome in Fish Exposed to Wastewater Treatment Works Effluent As Revealed by Nanoflow-Nanospray Mass Spectrometry-Based Metabolomics'. *Environmental Science & Technology* 51 (1): 616–24. <https://doi.org/10.1021/acs.est.6b04365>.
- De Lange, H.J., S. Sala, M. Vighi, and J.H. Faber. 2010. 'Ecological Vulnerability in Risk Assessment — A Review and Perspectives'. *Science of The Total Environment* 408 (18): 3871–79. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2009.11.009>.
- DeBord, D. Gayle, Tania Carreón, Thomas J. Lentz, Paul J. Middendorf, Mark D. Hoover, and Paul A. Schulte. 2016. 'Use of the “Exposome” in the Practice of Epidemiology: A Primer on -Omic Technologies'. *American Journal of Epidemiology* 184 (4): 302–14. <https://doi.org/10.1093/aje/kwv325>.
- Deguen, Séverine, Pauline Vasseur, and Wahida Kihal-Talantikite. 2022. 'Inégalités sociétales et exposome urbain - Des origines sociales pour des expositions différentes'. *médecine/sciences* 38 (1): 75–80. <https://doi.org/10.1051/medsci/2021149>.
- Deloménie, C, Dm Grant, R Krishnamoorthy, and Jm Dupret. 1998. 'Les Arylamine N-Acétyletransférases : Du Polymorphisme Génétique à La Susceptibilité Aux Xénobiotiques.' *Médecine/Sciences* 14 (1): 27. <https://doi.org/10.4267/10608/880>.
- Dereumeaux, Clémentine, and Abdesattar Saoudi. 2018. 'Impregnation de La Population Antillaise Par La Chlordécone et Certains Composés Organochlorés En 2013-2014 : Étude Kannari'. Saint-Maurice, France: Santé publique France. <https://www.santepubliquefrance.fr/regions/antilles/documents/rapport-synthese/2018/impregnation-de-la-population-antillaise-par-la-chlordecone-et-certains-composes-organochlores-en-2013-2014-etude-kannari>.

- Desgroseillers, Valérie, Nicolas Vonarx, Anne Guichard, Bernard Roy, and Didier Fassin. 2016. *La santé communautaire en 4 actes. Repères, acteurs, démarches et défis - Valérie ,Nicolas Vonarx,Anne Guichard,Bernard Roy,Didier Fassin*. Infirmières, communautés, sociétés. Québec, Canada: PUL, Presses de l'Université Laval diffusion Chronique sociale. <https://www.decitre.fr/livres/la-sante-communautaire-en-4-actes-9782763721750.html>.
- Dharmaratne, R. W. 2019. 'Exploring the Role of Excess Fluoride in Chronic Kidney Disease: A Review'. *Human & Experimental Toxicology* 38 (3): 269–79. <https://doi.org/10.1177/0960327118814161>.
- Di Prisco, Gennaro, Marco Iannaccone, Flora Ianniello, Rosalba Ferrara, Emilio Caprio, Francesco Pennacchio, and Rosanna Capparelli. 2017. 'The Neonicotinoid Insecticide Clothianidin Adversely Affects Immune Signaling in a Human Cell Line'. *Scientific Reports* 7 (1): 13446. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13171-z>.
- Dietert, Rodney R. 2014. 'Developmental Immunotoxicity, Perinatal Programming, and Noncommunicable Diseases: Focus on Human Studies'. *Advances in Medicine* 2014: 867805. <https://doi.org/10.1155/2014/867805>.
- Dravvik, Elina, Rolf Altenburger, Yasunobu Aoki, Thomas Backhaus, Tina Bahadori, Robert Barouki, Werner Brack, et al. 2020. 'Statement on Advancing the Assessment of Chemical Mixtures and Their Risks for Human Health and the Environment'. *Environment International* 134 (January): 105267. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105267>.
- DREES and Santé publique France. 2017. *L'état de santé de la population en France: rapport 2017*. <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2021-01/Rapport-ESPF-2017.pdf>.
- Dubrall, Diana, René Pflock, Joanna Kosinska, Matthias Schmid, Markus Bleich, Nina Himmerkus, Stefan Offermanns, Markus Schwaninger, and Bernhardt Sachs. 2021. 'Do Dimethyl Fumarate and Nicotinic Acid Elicit Common, Potentially HCA₂-mediated Adverse Reactions? A Combined Epidemiological-experimental Approach'. *British Journal of Clinical Pharmacology* 87 (10): 3813–24. <https://doi.org/10.1111/bcp.14787>.
- Dubuisson, Carine, Ariane Dufour, Sandrine Carrillo, Peggy Drouillet-Pinard, Sabrina Havard, and Jean-Luc Volatier. 2019. 'The Third French Individual and National Food Consumption (INCA3) Survey 2014-2015: Method, Design and Participation Rate in the Framework of a European Harmonization Process'. *Public Health Nutrition* 22 (4): 584–600. <https://doi.org/10.1017/S1368980018002896>.
- Dudzina, Tatsiana, Christiaan J. E. Delmaar, Jacqueline W. H. Biesterbos, Martine I. Bakker, Bas G. H. Bokkers, Paul T. J. Scheepers, Jacqueline G. M. van Engelen, Konrad Hungerbuehler, and Natalie von Goetz. 2015. 'The Probabilistic Aggregate Consumer Exposure Model (PACEM): Validation and Comparison to a Lower-Tier Assessment for the Cyclic Siloxane D5'. *Environment International* 79 (June): 8–16. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2015.03.006>.
- Duijster, Janneke W., Eelco Franz, Jacques Neefjes, and Lapo Mughini-Gras. 2021. 'Bacterial and Parasitic Pathogens as Risk Factors for Cancers in the Gastrointestinal Tract: A Review of Current Epidemiological Knowledge'. *Frontiers in Microbiology* 12: 790256. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.790256>.
- Dupuy, Célie, Joëlle Cabon, Lénaïg Louboutin, Stéphane Le Floch, Thierry Morin, and Morgane Danion. 2019. 'Cellular, Humoral and Molecular Responses in Rainbow Trout (*Oncorhynchus Mykiss*) Exposed to a Herbicide and Subsequently Infected with Infectious Hematopoietic Necrosis Virus'. *Aquatic Toxicology (Amsterdam, Netherlands)* 215 (October): 105282. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2019.105282>.
- ECHA. 2017a. 'Annex XV Report - Proposal for Identification of a Substance of Very High Concern on the Basis of the Criteria Set out in Reach Article 57'. European Chemicals Agency.

- . 2017b. 'Opinion Proposing Harmonised Classification and Labelling at EU Level of Methylmercuric Chloride'. Helsinki, Finlande: European Chemicals Agency. Committee for Risk Assessment. <https://echa.europa.eu/documents/10162/80dbdd45-67a2-10ef-0e89-58ba5927c882>.
- EFSA. 2007. 'Scientific Colloquium: Cumulative Risk Assessment of Pesticides to Human Health: The Way Forward'. Summary Report. 27-28 November 2006. Parma, Italy. <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/sp.efsa.2007.EN-117>.
- . 2008. 'Opinion of the Scientific Panel on Plant Protection Products and Their Residues to Evaluate the Suitability of Existing Methodologies and, If Appropriate, the Identification of New Approaches to Assess Cumulative and Synergistic Risks from Pesticides to Human Health with a View to Set MRLs for Those Pesticides in the Frame of Regulation (EC) 396/2005'. *EFSA Journal* 6 (5): 705. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2008.705>.
- . 2022. 'Draft Opinion. Re-Evaluation of the Risks to Public Health Related to the Presence of Bisphenol A (BPA) in Foodstuffs'. European Food Safety Agency. <https://connect.efsa.europa.eu/RM/s/publicconsultation2/a011v00000E8BRD/pc0109>.
- . n.d. 'Glossaire'. Accessed 23 May 2022. <https://www.efsa.europa.eu/fr/glossary-taxonomy-terms>.
- EFSA, Maria Anastassiadou, Judy Choi, Tamara Coja, Bruno Dujardin, Andy Hart, Antonio F Hernandez-Jerez, et al. 2021. 'Cumulative Dietary Risk Assessment of Chronic Acetylcholinesterase Inhibition by Residues of Pesticides'. *EFSA Journal* 19 (2). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2021.6392>.
- EFSA CEF Panel. 2015. 'Scientific Opinion on the Risks to Public Health Related to the Presence of Bisphenol A (BPA) in Foodstuffs'. *EFSA Journal* 13 (1): 3978. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2015.3978>.
- EFSA, Peter S Craig, Bruno Dujardin, Andy Hart, Antonio F Hernández-Jerez, Susanne Hougaard Bennekou, Carsten Kneuer, et al. 2020. 'Cumulative Dietary Risk Characterisation of Pesticides That Have Acute Effects on the Nervous System'. *EFSA Journal* 18 (4): 76pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2020.6087>.
- EFSA, Peter S Craig, Bruno Dujardin, Andy Hart, Antonio F Hernandez-Jerez, Susanne Hougaard Bennekou, Carsten Kneuer, et al. 2020. 'Cumulative Dietary Risk Characterisation of Pesticides That Have Chronic Effects on the Thyroid'. *EFSA Journal* 18 (4): e06088. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2020.6088>.
- EFSA Panel on Biological Hazards, Kostas Koutsoumanis, Ana Allende, Avelino Alvarez-Ordóñez, Declan Bolton, Sara Bover-Cid, Marianne Chemaly, et al. 2019. 'Whole Genome Sequencing and Metagenomics for Outbreak Investigation, Source Attribution and Risk Assessment of Food-Borne Microorganisms'. *EFSA Journal* 17 (12): e05898. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2019.5898>.
- EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain. 2009. 'Scientific Opinion on Arsenic in Food'. *EFSA Journal*, no. 10 (September): 199. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2009.1351>.
- EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes and Processing Aids (CEP), Vittorio Silano, José Manuel Barat Baviera, Claudia Bolognesi, Andrew Chesson, Pier Sandro Cocconcelli, Riccardo Crebelli, et al. 2019. 'Update of the Risk Assessment of Di-butylphthalate (DBP), Butyl-benzyl-phthalate (BBP), Bis(2-ethylhexyl)Phthalate (DEHP), Di-isononylphthalate (DINP) and Di-isodecylphthalate (DIDP) for Use in Food Contact Materials'. *EFSA Journal* 17 (12). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2019.5838>.
- EFSA Scientific Committee, Simon John More, Vasileios Bampidis, Diane Benford, Susanne Hougaard Bennekou, Claude Bragard, Thorhallur Ingi Halldorsson, et al. 2019. 'Guidance on Harmonised Methodologies for Human Health, Animal Health and Ecological Risk Assessment of Combined Exposure to Multiple Chemicals'. *EFSA Journal* 17 (3): e05634. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2019.5634>.

- EFSA Scientific Committee, Simon John More, Vasileios Bampidis, Diane Benford, Claude Bragard, Antonio Hernandez-Jerez, Susanne Hougaard Bennekou, et al. 2021. 'Guidance Document on Scientific Criteria for Grouping Chemicals into Assessment Groups for Human Risk Assessment of Combined Exposure to Multiple Chemicals'. *EFSA Journal* 19 (12). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2021.7033>.
- Elmassry, Moamen M., Ahmed Zayed, and Mohamed A. Farag. 2022. 'Gut Homeostasis and Microbiota under Attack: Impact of the Different Types of Food Contaminants on Gut Health'. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 62 (3): 738–63. <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1828263>.
- Emeville, Elise, Arnaud Giusti, Xavier Coumoul, Jean-Pierre Thomé, Pascal Blanchet, and Luc Multigner. 2015. 'Associations of Plasma Concentrations of Dichlorodiphenyldichloroethylene and Polychlorinated Biphenyls with Prostate Cancer: A Case–Control Study in Guadeloupe (French West Indies)'. *Environmental Health Perspectives* 123 (4): 317–23. <https://doi.org/10.1289/ehp.1408407>.
- Escher, Beate I., Jörg Hackermüller, Tobias Polte, Stefan Scholz, Achim Aigner, Rolf Altenburger, Alexander Böhme, et al. 2017. 'From the Exposome to Mechanistic Understanding of Chemical-Induced Adverse Effects'. *Environment International* 99 (February): 97–106. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.11.029>.
- Eskenazi, Brenda, Jonathan Chevrier, Lisa Goldman Rosas, Henry A. Anderson, Maria S. Bornman, Henk Bouwman, Aimin Chen, et al. 2009. 'The Pine River Statement: Human Health Consequences of DDT Use'. *Environmental Health Perspectives* 117 (9): 1359–67. <https://doi.org/10.1289/ehp.11748>.
- Eskenazi, Brenda, Amy R. Marks, Asa Bradman, Laura Fenster, Caroline Johnson, Dana B. Barr, and Nicholas P. Jewell. 2006. 'In Utero Exposure to Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) and Dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE) and Neurodevelopment Among Young Mexican American Children'. *Pediatrics* 118 (1): 233–41. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-3117>.
- Estaquier, J, E Blanc, and X Coumoul. 2021. 'Que Sait-on de l'action Des Perturbateurs Endocriniens Sur Le Système Immunitaire ?' *La Revue Du Praticien* 71 (7): 729–34.
- European Commission. Directorate General for Health and Consumers. 2012. *Toxicity and Assessment of Chemical Mixtures*. LU: Publications Office. <https://data.europa.eu/doi/10.2772/21444>.
- European Commission. Directorate General for the Environment, Milieu Ltd., Ökopol., Risk & Policy Analysts (RPA)., and RIVM. 2017. *Study for the Strategy for a Non-Toxic Environment of the 7th Environment Action Programme: Final Report*. EU Publications, KH-02-17-928-EN-N. LU: Publications Office. <https://data.europa.eu/doi/10.2779/025>.
- European Food Safety Authority (EFSA). 2019. 'Statement on the Available Outcomes of the Human Health Assessment in the Context of the Pesticides Peer Review of the Active Substance Chlorpyrifos'. *EFSA Journal* 17 (8). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2019.5809>.
- Evans, Richard M., Olwenn V. Martin, Michael Faust, and Andreas Kortenkamp. 2016. 'Should the Scope of Human Mixture Risk Assessment Span Legislative/Regulatory Silos for Chemicals?' *Science of The Total Environment* 543 (February): 757–64. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.10.162>.
- Everett, Charles J., Ivar L. Frithsen, Vanessa A. Diaz, Richelle J. Koopman, William M. Simpson, and Arch G. Mainous. 2007. 'Association of a Polychlorinated Dibenzo-p-Dioxin, a Polychlorinated Biphenyl, and DDT with Diabetes in the 1999–2002 National Health and Nutrition Examination Survey'. *Environmental Research* 103 (3): 413–18. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2006.11.002>.
- Ewers, U., R. Stiller-Winkler, and H. Idel. 1982. 'Serum Immunoglobulin, Complement C3, and Salivary IgA Levels in Lead Workers'. *Environmental Research* 29 (2): 351–57. [https://doi.org/10.1016/0013-9351\(82\)90036-6](https://doi.org/10.1016/0013-9351(82)90036-6).

- Faroon, Obaid M, L Samuel Keith, Cassandra Smith-Simon, Christopher T De Rosa, World Health Organization, and International Programme on Chemical Safety. 2003. 'Polychlorinated Biphenyls: Human Health Aspects', Concise international chemical assessment document ; 55, . <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42640>.
- Fleeger, John W. 2020. 'How Do Indirect Effects of Contaminants Inform Ecotoxicology? A Review'. *Processes* 8 (12): 1659. <https://doi.org/10.3390/pr8121659>.
- Fourneau, Clémence, Valérie Pernelle Joly, Margaux Sanchez, Henri Bastos, Guillaume Boulanger, Guillaume Perouel, Thomas Coutrot, Nadine Fréry, and Catherine Galey. 2021. 'Profils homogènes de travailleurs polyexposés'. Maisons-Alfort, France: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. https://www.anses.fr/fr/system/files/PST3_ProfilTravailleursExposes_Polyexposition.pdf.
- Fox, Mary, L. Brewer, and Lawrence Martin. 2017. 'An Overview of Literature Topics Related to Current Concepts, Methods, Tools, and Applications for Cumulative Risk Assessment (2007–2016)'. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 14 (4): 389. <https://doi.org/10.3390/ijerph14040389>.
- Fréry, N., L. Guldner, A. DSaoudi, Garnier R, Zeghnoun A, and M. L. Bidondo. 2013. 'Exposition de La Population Française Aux Substances Chimiques de l'environnement. Tome 2: Polychlorobiphényles (PCB-NDL) et Pesticides'. Saint-Maurice, France: Insitut de Veille Sanitaire (InVS). <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/exposition-a-des-substances-chimiques/pesticides/documents/rapport-synthese/exposition-de-la-population-francaise-aux-substances-chimiques-de-l-environnement.-tome-2-polychlorobiphenylen-pcb-ndl.-pesticides>.
- Fry, D M. 1995. 'Reproductive Effects in Birds Exposed to Pesticides and Industrial Chemicals.' *Environmental Health Perspectives* 103 (Suppl 7): 165–71.
- Fu, Qiuguo, Andreas Scheidegger, Endre Laczko, and Juliane Hollender. 2021. 'Metabolomic Profiling and Toxicokinetics Modeling to Assess the Effects of the Pharmaceutical Diclofenac in the Aquatic Invertebrate *Hyalella Azteca*'. *Environmental Science & Technology* 55 (12): 7920–29. <https://doi.org/10.1021/acs.est.0c07887>.
- Ganzleben, Catherine, Jean-Philippe Antignac, Robert Barouki, Argelia Castaño, Ulrike Fiddicke, Jana Klánová, Erik Lebret, et al. 2017. 'Human Biomonitoring as a Tool to Support Chemicals Regulation in the European Union'. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 220 (2): 94–97. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2017.01.007>.
- Gao, Peng. 2021. 'The Exposome in the Era of One Health'. *Environmental Science & Technology* 55 (5): 2790–99. <https://doi.org/10.1021/acs.est.0c07033>.
- Garric, Jeanne, Soizic Morin, and Françoise Vincent-Hubert. 2010. 'Les biomarqueurs en écotoxicologie : définition, intérêt, limite, usage'. *Sciences Eaux Territoires* 1 (1): 12–17.
- Gauthier, Patrick T., Warren P. Norwood, Ellie E. Prepas, and Greg G. Pyle. 2014. 'Metal–PAH Mixtures in the Aquatic Environment: A Review of Co-Toxic Mechanisms Leading to More-than-Additive Outcomes'. *Aquatic Toxicology* 154 (September): 253–69. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2014.05.026>.
- Gentil, C, J Spinosi, L Cahour, L Chaperon, and M El Yamani. 2018. 'Document Technique Pour La Construction de La Matrice Culture Exposition de La Banane Dessert Aux Antilles : Projet Matphyto DOM'. Saint-Maurice, France: Santé publique France. <https://www.santepubliquefrance.fr/regions/antilles/documents/rapport-synthese/2018/document-technique-pour-la-construction-de-la-matrice-culture-exposition-de-la-banane-dessert-aux-antilles-projet-matphyto-dom>.
- Glasset, Benjamin, Sabine Herbin, Laurent Guillier, Sabrina Cadel-Six, Marie-Léone Vignaud, Joel Grout, Sylvie Pairaud, et al. 2016. 'Bacillus Cereus-Induced Food-Borne Outbreaks in France, 2007 to 2014: Epidemiology and Genetic Characterisation'. *Euro*

- Surveillance: Bulletin Europeen Sur Les Maladies Transmissibles = European Communicable Disease Bulletin* 21 (48): 30413. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.48.30413>.
- Goncharov, Alexey, Michael Bloom, Marian Pavuk, Irina Birman, and David O Carpenter. 2010. 'Blood Pressure and Hypertension in Relation to Levels of Serum Polychlorinated Biphenyls in Residents of Anniston, Alabama'. *Journal of Hypertension* 28 (10): 2053–60. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32833c5f3e>.
- Gonzales-Barron, Ursula, Anne Thébault, Pauline Kooh, Laurence Watier, Moez Sanaa, and Vasco Cadavez. 2021. 'Strategy for Systematic Review of Observational Studies and Meta-Analysis Modelling of Risk Factors for Sporadic Foodborne Diseases'. *Microbial Risk Analysis*, Risk factors for sporadic foodborne diseases by meta-analysis of observational studies, 17 (April): 100082. <https://doi.org/10.1016/j.mran.2019.07.003>.
- Gonzalez, Jean-Louis, Jean-Pierre Allenou, Anne Togola, Julien Guyomarch, Nathalie Tapie, and Hélène Budzinski. 2019. 'Synthèse des actions de développement et de validation de méthodes d'analyse opérationnelles du chlordécone dans les eaux littorales de Martinique par les techniques d'échantillonnage passif: POCIS, SBSE et membrane silicone'. Rapport final. Livrable du contrat RSP-EIP 2018-2019-Lot E et de l'action AQUAREF_2018_G2b7.
- Gore, A. C., V. A. Chappell, S. E. Fenton, J. A. Flaws, A. Nadal, G. S. Prins, J. Toppari, and R. T. Zoeller. 2015. 'Executive Summary to EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals'. *Endocrine Reviews* 36 (6): 593–602. <https://doi.org/10.1210/er.2015-1093>.
- Grandjean, Philippe. 2019. 'Developmental Fluoride Neurotoxicity: An Updated Review'. *Environmental Health* 18 (1): 110. <https://doi.org/10.1186/s12940-019-0551-x>.
- Grandjean, Philippe, Esben Budtz-Jørgensen, Dana B. Barr, Larry L. Needham, Pal Weihe, and Birger Heinzow. 2008. 'Elimination Half-Lives of Polychlorinated Biphenyl Congeners in Children'. *Environmental Science & Technology* 42 (18): 6991–96. <https://doi.org/10.1021/es800778q>.
- Grandjean, Philippe, Carsten Heilmann, Pal Weihe, Flemming Nielsen, Ulla B. Mogensen, and Esben Budtz-Jørgensen. 2017. 'Serum Vaccine Antibody Concentrations in Adolescents Exposed to Perfluorinated Compounds'. *Environmental Health Perspectives* 125 (7): 077018. <https://doi.org/10.1289/EHP275>.
- Grandjean, Philippe, Carsten Heilmann, Pal Weihe, Flemming Nielsen, Ulla B. Mogensen, Amalie Timmermann, and Esben Budtz-Jørgensen. 2017. 'Estimated Exposures to Perfluorinated Compounds in Infancy Predict Attenuated Vaccine Antibody Concentrations at Age 5-Years'. *Journal of Immunotoxicology* 14 (1): 188–95. <https://doi.org/10.1080/1547691X.2017.1360968>.
- Grandjean, Philippe, Clara Amalie Gade Timmermann, Marie Kruse, Flemming Nielsen, Pernille Just Vinholt, Lasse Boding, Carsten Heilmann, and Kåre Mølbak. 2020. 'Severity of COVID-19 at Elevated Exposure to Perfluorinated Alkylates'. *PLOS ONE* 15 (12): e0244815. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244815>.
- Guevel, Marie-Renée, Véronique Sirot, Jean-Luc Volatier, and Jean-Charles Leblanc. 2008. 'A Risk-Benefit Analysis of French High Fish Consumption: A QALY Approach'. *Risk Analysis: An Official Publication of the Society for Risk Analysis* 28 (1): 37–48. <https://doi.org/10.1111/j.1539-6924.2008.01001.x>.
- Guillette, L J, T S Gross, G R Masson, J M Matter, H F Percival, and A R Woodward. 1994. 'Developmental Abnormalities of the Gonad and Abnormal Sex Hormone Concentrations in Juvenile Alligators from Contaminated and Control Lakes in Florida.' *Environmental Health Perspectives* 102 (8): 680–88.
- Guillien, Alicia, Solène Cadiou, Rémy Slama, and Valérie Siroux. 2021. 'The Exposome Approach to Decipher the Role of Multiple Environmental and Lifestyle Determinants

- in Asthma'. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 18 (3): 1138. <https://doi.org/10.3390/ijerph18031138>.
- Guillier, Laurent, Isabelle Berta-Vianrullen, Laurence Rudloff, Diane Cuzzucoli, Mathilde Saussac, and Guillaume Duflos. 2016. 'Surveillance de l'histamine dans les poissons réfrigérés à forte teneur en histidine en France (2010 à 2012 et 2015)'. *Bulletin épidémiologique, santé animale et alimentation*, no. 77: 88–92.
- Guillier, Laurent, Steven Duret, Hong-Minh Hoang, Denis Flick, Christophe Nguyen-Thé, and Onrawee Laguerre. 2016. 'Linking Food Waste Prevention, Energy Consumption and Microbial Food Safety: The next Challenge of Food Policy?' *Current Opinion in Food Science, Food safety*, 12 (December): 30–35. <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2016.06.006>.
- Guillier, Laurent, Anne Thébault, Philippe Fravallo, Lapo Mughini-Gras, Nathalie Jourdan-da Silva, Julie David, Pauline Kooh, Vasco Cadavez, and Ursula Gonzales-Barron. 2021. 'Risk Factors for Sporadic Salmonellosis: A Systematic Review and Meta-Analysis'. *Microbial Risk Analysis, Risk factors for sporadic foodborne diseases by meta-analysis of observational studies*, 17 (April): 100138. <https://doi.org/10.1016/j.mran.2020.100138>.
- Guloksuz, Sinan, Jim van Os, and Bart P. F. Rutten. 2018. 'The Exposome Paradigm and the Complexities of Environmental Research in Psychiatry'. *JAMA Psychiatry* 75 (10): 985. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.1211>.
- Haas, Sarah E., Mari K. Reeves, Alfred E. Pinkney, and Pieter T. J. Johnson. 2018. 'Continental-Extent Patterns in Amphibian Malformations Linked to Parasites, Chemical Contaminants, and Their Interactions'. *Global Change Biology* 24 (1): e275–88. <https://doi.org/10.1111/gcb.13908>.
- Haddad, Nadine, Xanthi D. Andrianou, and Konstantinos C. Makris. 2019. 'A Scoping Review on the Characteristics of Human Exposome Studies'. *Current Pollution Reports* 5 (4): 378–93. <https://doi.org/10.1007/s40726-019-00130-7>.
- Harwood, Gyan P., and Adam G. Dolezal. 2020. 'Pesticide–Virus Interactions in Honey Bees: Challenges and Opportunities for Understanding Drivers of Bee Declines'. *Viruses* 12 (5): 566. <https://doi.org/10.3390/v12050566>.
- Havard, Tiphaine, Marion Laurent, and Marie-Pierre Chauzat. 2020. 'Impact of Stressors on Honey Bees (*Apis Mellifera*; Hymenoptera: Apidae): Some Guidance for Research Emerge from a Meta-Analysis'. *Diversity* 12 (1): 7. <https://doi.org/10.3390/d12010007>.
- Hayes, Tyrone B., Paola Case, Sarah Chui, Duc Chung, Cathryn Haeffele, Kelly Haston, Melissa Lee, et al. 2006. 'Pesticide Mixtures, Endocrine Disruption, and Amphibian Declines: Are We Underestimating the Impact?' *Environmental Health Perspectives* 114 (Suppl 1): 40–50. <https://doi.org/10.1289/ehp.8051>.
- HBM4EU. 2018. 'Additional Deliverable 12.4 - Conceptual Design of the Integrated Computational Platform'. HBM4EU Deliverable Report AD12.4. <https://www.hbm4eu.eu/work-packages/additional-deliverable-12-4-conceptual-design-of-the-integrated-computational-platform/>.
- . 2021. 'Deliverable Report 5.9 - 3rd Substance Specific Derivation of EU-Wide Health-Based Guidance Values'. HBM4EU Deliverable Report D5.9. <https://www.hbm4eu.eu/work-packages/deliverable-5-9-3rd-substance-specific-derivation-of-eu-wide-health-based-guidance-values/>.
- HCFEA. 2018. 'Les Temps et Les Lieux Tiers Des Enfants et Des Adolescents Hors Maison et Hors Scolarité'. https://www.hcfea.fr/IMG/pdf/rapport_temps_et_lieux_tiers_des_enfants.pdf.
- HCSP. 2019. 'Avis relatif aux effets de l'exposition des enfants et des jeunes aux écrans'. *Rapport de l'HCSP. Avis de la HCSP*. Paris, France: Haut Conseil de la Santé Publique. <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=759>.

- . 2020. 'Analyse des données scientifiques : effets de l'exposition des enfants et des jeunes aux écrans'. *Rapport de l'HCSP*. Rapport du Haut Conseil de la santé publique. Paris, France: Haut Conseil de la Santé Publique. <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=759>.
- Hennechart-Collette, Catherine, Sandra Martin-Latit, Audrey Fraisse, Florian Niveau, and Sylvie Perelle. 2020. 'Virological Analyses in Collective Catering Outbreaks in France between 2012 and 2017'. *Food Microbiology* 91 (October): 103546. <https://doi.org/10.1016/j.fm.2020.103546>.
- Hermabessiere, Ludovic, Ika Paul-Pont, Anne-Laure Cassone, Charlotte Himber, Justine Receveur, Ronan Jezequel, Maria El Rakwe, et al. 2019. 'Microplastic Contamination and Pollutant Levels in Mussels and Cockles Collected along the Channel Coasts'. *Environmental Pollution* 250 (July): 807–19. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.04.051>.
- Hines, David E., Rory B. Conolly, and Annie M. Jarabek. 2019. 'A Quantitative Source-to-Outcome Case Study To Demonstrate the Integration of Human Health and Ecological End Points Using the Aggregate Exposure Pathway and Adverse Outcome Pathway Frameworks'. *Environmental Science & Technology* 53 (18): 11002–12. <https://doi.org/10.1021/acs.est.9b04639>.
- Holman, David. 2013. 'Job Types and Job Quality in Europe'. *Human Relations* 66 (4): 475–502. <https://doi.org/10.1177/0018726712456407>.
- Hu, Hui, Yi Zheng, Xiaoxiao Wen, Sabrina S. Smith, Javlon Nizomov, Jennifer Fische, William R. Hogan, Elizabeth A. Shenkman, and Jiang Bian. 2021. 'An External Exposome-Wide Association Study of COVID-19 Mortality in the United States'. *The Science of the Total Environment* 768 (May): 144832. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.144832>.
- Huhn, Sebastian, Beate I. Escher, Martin Krauss, Stefan Scholz, Jörg Hackermüller, and Rolf Altenburger. 2021. 'Unravelling the Chemical Exposome in Cohort Studies: Routes Explored and Steps to Become Comprehensive'. *Environmental Sciences Europe* 33 (1): 17. <https://doi.org/10.1186/s12302-020-00444-0>.
- Hulin, M., N. Bemrah, A. Nougadere, J. L. Volatier, V. Sirot, and J. C. Leblanc. 2014. 'Assessment of Infant Exposure to Food Chemicals: The French Total Diet Study Design'. *Food Additives and Contaminants: Part A* 31 (7): 1226–39. <https://doi.org/10.1080/19440049.2014.921937>.
- Hulin, Marion, Véronique Sirot, Paule Vasseur, Aurelie Mahe, Jean-Charles Leblanc, Julien Jean, Philippe Marchand, Anaïs Venisseau, Bruno Le Bizec, and Gilles Rivière. 2020. 'Health Risk Assessment to Dioxins, Furans and PCBs in Young Children: The First French Evaluation'. *Food and Chemical Toxicology* 139 (May): 111292. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111292>.
- Hutton, Sara J., Scott J. St. Romain, Emily I. Pedersen, Samreen Siddiqui, Patrick E. Chappell, J. Wilson White, Kevin L. Armbrust, and Susanne M. Brander. 2021. 'Salinity Alters Toxicity of Commonly Used Pesticides in a Model Euryhaline Fish Species (*Menidia Beryllina*)'. *Toxics* 9 (5): 114. <https://doi.org/10.3390/toxics9050114>.
- IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 2016. *Polychlorinated Biphenyls and Polybrominated Biphenyls*. Vol. 107. International Agency for Research on Cancer. <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Polychlorinated-Biphenyls-And-Polybrominated-Biphenyls-2015>.
- . 2018. *DDT, Lindane, and 2,4-D*. Vol. 113. Place of publication not identified: International Agency for Research on Cancer. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507424>.
- Ibarra-Santana, Claudia, Ma del Socorro Ruiz-Rodríguez, Ma del Pilar Fonseca-Leal, Francisco Javier Gutiérrez-Cantú, and Amaury de J. Pozos-Guillén. 2007. 'Enamel Hypoplasia in Children with Renal Disease in a Fluoridated Area'. *The Journal of*

- Clinical Pediatric Dentistry* 31 (4): 274–78.
<https://doi.org/10.17796/jcpd.31.4.m97777625k278261>.
- Ingle, Danielle J., Rebecca L. Ambrose, Sarah L. Baines, Sebastian Duchene, Anders Gonçalves da Silva, Darren Y. J. Lee, Miriam Jones, et al. 2021. 'Evolutionary Dynamics of Multidrug Resistant Salmonella Enterica Serovar 4,[5],12:l:- In Australia'. *Nature Communications* 12 (1): 4786. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-25073-w>.
- INRS. 2010. 'Approches des risques chimiques et microbiologiques dans le secteur du compostage'. *Hygiène et sécurité du travail*, no. 221: 14p.
- . 2015. 'Installations de Traitements Thermique Des Déchets Non Dangereux et DASRI'. <https://www.inrs.fr/media.html?refINRS=ED%206222>.
- . 2019. 'Incinération d'ordures ménagères'. Fiche d'aide au repérage de produit cancérigène. <https://www.inrs.fr/media.html?refINRS=FAR%2011>.
- Inserm. 2016. 'Glossaire Microbiote'. *Médecine/Sciences* 32 (11): 922–922. <https://doi.org/10.1051/medsci/20163211003>.
- . 2017. 'Epigénétique: Un génome, plein de possibilité!' Inserm. 2017. <https://www.inserm.fr/dossier/epigenetique/>.
- International Programme on Chemical Safety and Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals. 2009. 'Assessment of Combined Exposures to Multiple Chemicals: Report of a WHO/IPCS International Workshop on Aggregate/Cumulative Risk Assessment', IPCS harmonization project document; no. 7, , 75.
- . 2010. 'Characterization and Application of Physiologically Based Pharmacokinetic Models in Risk Assessment', IPCS harmonization project document; no. 9, . <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44495>.
- Isaacs, Kristin K., W. Graham Glen, Peter Egeghy, Michael-Rock Goldsmith, Luther Smith, Daniel Vallero, Raina Brooks, Christopher M. Grulke, and Halûk Özkaynak. 2014. 'SHEDS-HT: An Integrated Probabilistic Exposure Model for Prioritizing Exposures to Chemicals with Near-Field and Dietary Sources'. *Environmental Science & Technology* 48 (21): 12750–59. <https://doi.org/10.1021/es502513w>.
- Jacobson, Joseph L., and Sandra W. Jacobson. 1996. 'Intellectual Impairment in Children Exposed to Polychlorinated Biphenyls in Utero'. *New England Journal of Medicine* 335 (11): 783–89. <https://doi.org/10.1056/NEJM199609123351104>.
- Jacquez, G.M., J.R. Meliker, R.R. Rommel, and P.E. Goovaerts. 2019. 'Exposure Reconstruction Using Space–Time Information Technology'. In *Encyclopedia of Environmental Health*, 793–804. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-409548-9.01704-8>.
- Jain, Pooja, Paolo Vineis, Benoît Liquet, Jelle Vlaanderen, Barbara Bodinier, Karin van Veldhoven, Manolis Kogevinas, et al. 2018. 'A Multivariate Approach to Investigate the Combined Biological Effects of Multiple Exposures'. *Journal of Epidemiology and Community Health* 72 (7): 564–71. <https://doi.org/10.1136/jech-2017-210061>.
- Janssen, Meike, Betty P. I. Chang, Hristo Hristov, Igor Pravst, Adriano Profeta, and Jeremy Millard. 2021. 'Changes in Food Consumption During the COVID-19 Pandemic: Analysis of Consumer Survey Data From the First Lockdown Period in Denmark, Germany, and Slovenia'. *Frontiers in Nutrition* 8: 635859. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.635859>.
- Jia, Wei, Pan Zhuang, Qiao Wang, Xuzhi Wan, Lei Mao, Xinyu Chen, Hong Miao, Dawei Chen, Yiping Ren, and Yu Zhang. 2022. 'Urinary Non-Targeted Toxicokinetics and Metabolic Fingerprinting of Exposure to 3-Monochloropropane-1,2-Diol and Glycidol from Refined Edible Oils'. *Food Research International* 152 (February): 110898. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2021.110898>.

- Johanson, Gunnar. 2020. 'Are Asthmatics More Sensitive to Irritants?' *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 226 (May): 113488. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2020.113488>.
- Johansson, Mia K. V., Gunnar Johanson, Mattias Öberg, and Linda Schenk. 2016. 'Does Industry Take the Susceptible Subpopulation of Asthmatic Individuals into Consideration When Setting Derived No-Effect Levels?' *Journal of Applied Toxicology: JAT* 36 (11): 1379–91. <https://doi.org/10.1002/jat.3352>.
- Joubert, Bonnie R., Marianthi-Anna Kioumourtzoglou, Toccara Chamberlain, Hua Yun Chen, Chris Gennings, Mary E. Turyk, Marie Lynn Miranda, et al. 2022. 'Powering Research through Innovative Methods for Mixtures in Epidemiology (PRIME) Program: Novel and Expanded Statistical Methods'. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 19 (3): 1378. <https://doi.org/10.3390/ijerph19031378>.
- Karstad, Kristina, Anette F B Jørgensen, Birgit A Greiner, Alex Burdorf, Karen Sjøgaard, Reiner Rugulies, and Andreas Holtermann. 2018. 'Danish Observational Study of Eldercare Work and Musculoskeletal Disorders (DOSES): A Prospective Study at 20 Nursing Homes in Denmark'. *BMJ Open* 8 (2): e019670. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-019670>.
- Karstad, Kristina, Reiner Rugulies, Jørgen Skotte, Pernille Kold Munch, Birgit A. Greiner, Alex Burdorf, Karen Sjøgaard, and Andreas Holtermann. 2018. 'Inter-Rater Reliability of Direct Observations of the Physical and Psychosocial Working Conditions in Eldercare: An Evaluation in the DOSES Project'. *Applied Ergonomics* 69 (May): 93–103. <https://doi.org/10.1016/j.apergo.2018.01.004>.
- Kassam, Shanoor, and Romina Ferrari. 2020. 'Les Effets de l'exposition Aux Écrans Des Enfants et Des Adolescent-e-S : Concepts-Clés, Revue de Littérature et État Des Lieux Des Pratiques.' 20.2. Fribourg: Institut de recherche et de documentation pédagogique.
- Kazour, Maria, Sharif Jemaa, Maria El Rakwe, Guillaume Duflos, Ludovic Hermabassiere, Alexandre Dehaut, Florane Le Bihanic, et al. 2020. 'Juvenile Fish Caging as a Tool for Assessing Microplastics Contamination in Estuarine Fish Nursery Grounds'. *Environmental Science and Pollution Research* 27 (4): 3548–59. <https://doi.org/10.1007/s11356-018-3345-8>.
- Kelce, William R., Christy R. Lambright, L. Earl Gray, and Kenneth P. Roberts. 1997. 'Vinclozolin and p,p'-DDE Alter Androgen-Dependent Gene Expression: In Vivo Confirmation of an Androgen Receptor-Mediated Mechanism'. *Toxicology and Applied Pharmacology* 142 (1): 192–200. <https://doi.org/10.1006/taap.1996.7966>.
- Kelce, William R., Christy R. Stone, Susan C. Laws, L. Earl Gray, Jon A. Kemppainen, and Elizabeth M. Wilson. 1995. 'Persistent DDT Metabolite p,p'-DDE Is a Potent Androgen Receptor Antagonist'. *Nature* 375 (6532): 581–85. <https://doi.org/10.1038/375581a0>.
- Kennedy, Marc C., M. Clare Butler Ellis, and Paul C. H. Miller. 2012. 'BREAM: A Probabilistic Bystander and Resident Exposure Assessment Model of Spray Drift from an Agricultural Boom Sprayer'. *Computers and Electronics in Agriculture* 88 (October): 63–71. <https://doi.org/10.1016/j.compag.2012.07.004>.
- Kennedy, Marc C., C. Richard Glass, Bas Bokkers, Andy D. M. Hart, Paul Y. Hamey, Johannes W. Kruisselbrink, Waldo J. de Boer, Hilko van der Voet, David G. Garthwaite, and Jacob D. van Klaveren. 2015. 'A European Model and Case Studies for Aggregate Exposure Assessment of Pesticides'. *Food and Chemical Toxicology, Toxicity testing and model development for estimating cumulative and aggregate exposure to pesticide residues in Europe*, 79 (May): 32–44. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2014.09.009>.
- Kennedy, Marc C., Hilko van der Voet, Victoria J. Roelofs, Willem Roelofs, C. Richard Glass, Waldo J. de Boer, Johannes W. Kruisselbrink, and Andy D. M. Hart. 2015. 'New Approaches to Uncertainty Analysis for Use in Aggregate and Cumulative Risk Assessment of Pesticides'. *Food and Chemical Toxicology, Toxicity testing and model*

- development for estimating cumulative and aggregate exposure to pesticide residues in Europe, 79: 54–64. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2015.02.008>.
- Kim, Min Ji, Véronique Pelloux, Erwan Guyot, Joan Tordjman, Linh-Chi Bui, Aline Chevallier, Claude Forest, Chantal Benelli, Karine Clément, and Robert Barouki. 2012. 'Inflammatory Pathway Genes Belong to Major Targets of Persistent Organic Pollutants in Adipose Cells'. *Environmental Health Perspectives* 120 (4): 508–14. <https://doi.org/10.1289/ehp.1104282>.
- Koch, Lionel, Anne-Aurelie Lopes, Avelina Maiguy, Sophie Guillier, Laurent Guillier, Jean-Nicolas Tournier, and Fabrice Biot. 2020. 'Natural Outbreaks and Bioterrorism: How to Deal with the Two Sides of the Same Coin?' *Journal of Global Health* 10 (2): 020317. <https://doi.org/10.7189/jogh.10.020317>.
- Koman, Patricia D., Veena Singla, Juleen Lam, and Tracey J. Woodruff. 2019. 'Population Susceptibility: A Vital Consideration in Chemical Risk Evaluation under the Lautenberg Toxic Substances Control Act'. Edited by Linda S. Birnbaum. *PLOS Biology* 17 (8): e3000372. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000372>.
- Konstantinoudis, Garyfallos, Tullia Padellini, James Bennett, Bethan Davies, Majid Ezzati, and Marta Blangiardo. 2021. 'Long-Term Exposure to Air-Pollution and COVID-19 Mortality in England: A Hierarchical Spatial Analysis'. *Environment International* 146 (January): 106316. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106316>.
- Kooh, Pauline, Anne Thébault, Vasco Cadavez, Ursula Gonzales-Barron, and Isabelle Villena. 2021. 'Risk Factors for Sporadic Cryptosporidiosis: A Systematic Review and Meta-Analysis'. *Microbial Risk Analysis, Risk factors for sporadic foodborne diseases by meta-analysis of observational studies*, 17 (April): 100116. <https://doi.org/10.1016/j.mran.2020.100116>.
- Krönke, Anna A., Anne Jurkutat, Maike Schlingmann, Tanja Poulain, Matthias Nüchter, Anja Hilbert, Hannu Kiviranta, et al. 2022. 'Persistent Organic Pollutants in Pregnant Women Potentially Affect Child Development and Thyroid Hormone Status'. *Pediatric Research* 91 (3): 690–98. <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01488-5>.
- Kuiper, George G. J. M., Josephine G. Lemmen, Bo Carlsson, J. Christopher Corton, Stephen H. Safe, Paul T. van der Saag, Bart van der Burg, and Jan-Åke Gustafsson. 1998. 'Interaction of Estrogenic Chemicals and Phytoestrogens with Estrogen Receptor β '. *Endocrinology* 139 (10): 4252–63. <https://doi.org/10.1210/endo.139.10.6216>.
- Lakerveld, Jeroen, Alfred Wagtendonk, Ilonca Vaartjes, Derek Karsenberg, Jeroen Lakerveld, Brenda Penninx, Joline Beulens, et al. 2020. 'Deep Phenotyping Meets Big Data: The Geoscience and HEalth Cohort CONSORTIUM (GECCO) Data to Enable Exposome Studies in The Netherlands'. *International Journal of Health Geographics* 19 (1): 49. <https://doi.org/10.1186/s12942-020-00235-z>.
- Lamkarkach, Farida, Eva Ougier, Robert Garnier, Claude Viau, Marike Kolossa-Gehring, Rosa Lange, and Petra Apel. 2021. 'Human Biomonitoring Initiative (HBM4EU): Human Biomonitoring Guidance Values (HBM-GVs) Derived for Cadmium and Its Compounds'. *Environment International* 147 (February): 106337. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106337>.
- Lathers, Claire M. 2002. 'Endocrine Disruptors: A New Scientific Role for Clinical Pharmacologists? Impact on Human Health, Wildlife, and the Environment'. *The Journal of Clinical Pharmacology* 42 (1): 7–23. <https://doi.org/10.1177/0091270002042001001>.
- Le Du-Carrée, Jessy, Rania Boukhari, Jérôme Cachot, Joëlle Cabon, Lénaïg Louboutin, Thierry Morin, and Morgane Danion. 2021. 'Generational Effects of a Chronic Exposure to a Low Environmentally Relevant Concentration of Glyphosate on Rainbow Trout, *Oncorhynchus Mykiss*'. *Science of The Total Environment* 801 (December): 149462. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.149462>.

- Le Du-Carrée, Jessy, Joëlle Cabon, Lénaïg Louboutin, Thierry Morin, and Morgane Danion. 2022. 'Changes in Defense Capacity to Infectious Hematopoietic Necrosis Virus (IHNV) in Rainbow Trout Intergenerationally Exposed to Glyphosate'. *Fish & Shellfish Immunology* 122 (January): 67–70. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2021.12.021>.
- Le Du-Carrée, Jessy, Florian Saliou, Jérôme Cachot, Thierry Morin, and Morgane Danion. 2021. 'Developmental Effect of Parental or Direct Chronic Exposure to Environmental Concentration of Glyphosate on the Larvae of Rainbow Trout, *Oncorhynchus Mykiss*'. *Aquatic Toxicology* 237 (August): 105894. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2021.105894>.
- Leblanc, Jean-Charles, Jean-Luc Volatier, Véronique Sirot, and Nawel Bemrah-Aouachria. 2006. 'CALIPSO Etude Des Consommations Alimentaires de Produits de La Mer et Imprégnation Aux Éléments Traces, Polluants et Oméga 3'. <https://www.anses.fr/fr/system/files/PASER-Ra-Calipso.pdf>.
- Lee, Pei-Chen, Ismaïl Ahmed, Marie-Anne Lorient, Claire Mulot, Kimberly C. Paul, Jeff M. Bronstein, Beate Ritz, and Alexis Elbaz. 2018. 'Smoking and Parkinson Disease: Evidence for Gene-by-Smoking Interactions'. *Neurology* 90 (7): e583–92. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004953>.
- Lhuillier, Dominique. 2010. 'Abstract'. *Nouvelle revue de psychosociologie* 10 (2): 11–28.
- Lieury, Alain, Sonia Lorant, and Françoise Champault. 2014. 'Loisirs numériques et performances cognitives et scolaires : une étude chez 27 000 élèves de la 3e des collèges'. *Bulletin de psychologie* Numéro 530 (2): 99–125. <https://doi.org/10.3917/bupsy.530.0099>.
- Lignell, Sanna, Marie Aune, Per Ola Darnerud, Annika Hanberg, Susanna C Larsson, and Anders Glynn. 2013. 'Prenatal Exposure to Polychlorinated Biphenyls (PCBs) and Polybrominated Diphenyl Ethers (PBDEs) May Influence Birth Weight among Infants in a Swedish Cohort with Background Exposure: A Cross-Sectional Study'. *Environmental Health* 12 (1): 44. <https://doi.org/10.1186/1476-069X-12-44>.
- Lioy, Paul J., and Stephen M. Rappaport. 2011. 'Exposure Science and the Exposome: An Opportunity for Coherence in the Environmental Health Sciences'. *Environmental Health Perspectives* 119 (11). <https://doi.org/10.1289/ehp.1104387>.
- Liu, Xiaoqin, Kathrine Pape Madsen, Camilla Sandal Sejbaek, Henrik Albert Kolstad, Jens Peter E Bonde, Jørn Olsen, Karin Sørig Hougaard, et al. 2019. 'Risk of Childhood Asthma Following Prenatal Exposure to Negative Life Events and Job Stressors: A Nationwide Register-Based Study in Denmark'. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health* 45 (2): 174–82. <https://doi.org/10.5271/sjweh.3785>.
- Loïs, Grégoire. 2014. 'La Contribution de l'observation Citoyenne à La Recherche Scientifique'. *Pour N°* 223 (3): 43–51. <https://doi.org/10.3917/pour.223.0043>.
- Loriol, Marc. 2014. 'Les Sociologues et Le Stress: Quelques Enseignements Des Recherches Anglo-Saxonnes'. *La Nouvelle Revue Du Travail*, no. 4 (May). <https://doi.org/10.4000/nrt.1498>.
- Lucas, Victoria S., and Graham J. Roberts. 2005. 'Oro-Dental Health in Children with Chronic Renal Failure and after Renal Transplantation: A Clinical Review'. *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)* 20 (10): 1388–94. <https://doi.org/10.1007/s00467-005-1929-2>.
- Lunghi, Mathias, Nathalie Arnich, Franck Lehuédé, Carine Dubuisson, and Anne Thébault. 2022. 'Consumption of Bivalve Shellfish in French Coastal Populations in the CONSOMER Study: Data for Acute and Chronic Exposure and Determinants of Consumption'.
- Luo, Dan, Yabing Pu, Haoyuan Tian, Weixiang Wu, Xin Sun, Tingting Zhou, Yun Tao, et al. 2017. 'Association of in Utero Exposure to Organochlorine Pesticides with Thyroid Hormone Levels in Cord Blood of Newborns'. *Environmental Pollution* 231 (December): 78–86. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.07.091>.

- Lynch, Courtney D., Leila W. Jackson, Paul J. Kostyniak, Bridget M. McGuinness, and Germaine M. Buck Louis. 2012. 'The Effect of Prenatal and Postnatal Exposure to Polychlorinated Biphenyls and Child Neurodevelopment at Age Twenty Four Months'. *Reproductive Toxicology* 34 (3): 451–56. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2012.04.013>.
- Maervoet, Johan, Griet Vermeir, Adrian Covaci, Nicolas Van Larebeke, Gudrun Koppen, Greet Schoeters, Vera Nelen, Willy Baeyens, Paul Schepens, and Maria K. Viaene. 2007. 'Association of Thyroid Hormone Concentrations with Levels of Organochlorine Compounds in Cord Blood of Neonates'. *Environmental Health Perspectives* 115 (12): 1780–86. <https://doi.org/10.1289/ehp.10486>.
- Malin, Ashley J., Corina Lesseur, Stefanie A. Busgang, Paul Curtin, Robert O. Wright, and Alison P. Sanders. 2019. 'Fluoride Exposure and Kidney and Liver Function among Adolescents in the United States: NHANES, 2013–2016'. *Environment International* 132 (November): 105012. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105012>.
- Mancini, Francesca Romana, Pauline Frenoy, Thibault Fiolet, Guy Fagherazzi, and Amélie Crépet. 2021. 'Identification of Chemical Mixtures to Which Women Are Exposed through the Diet: Results from the French E3N Cohort'. *Environment International* 152 (July): 106467. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106467>.
- Manolio, Teri A. 2010. 'Genomewide Association Studies and Assessment of the Risk of Disease'. Edited by W. Gregory Feero and Alan E. Guttmacher. *New England Journal of Medicine* 363 (2): 166–76. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0905980>.
- Martin, Deborah, Fiona Lobo, Gwenaëlle Lavison-Bompard, Thierry Guérin, and Julien Parinet. 2020. 'Effect of Home Cooking Processes on Chlordecone Content in Beef and Investigation of Its By-Products and Metabolites by HPLC-HRMS/MS'. *Environment International* 144 (November): 106077. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106077>.
- Meijer, Jeroen, Marja Lamoree, Timo Hamers, Jean-Philippe Antignac, Sébastien Hutinet, Laurent Debrauwer, Adrian Covaci, et al. 2021. 'An Annotation Database for Chemicals of Emerging Concern in Exposome Research'. *Environment International* 152 (July): 106511. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106511>.
- Miller, Gary W., and Dean P. Jones. 2014. 'The Nature of Nurture: Refining the Definition of the Exposome'. *Toxicological Sciences* 137 (1): 1–2. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kft251>.
- Miller, Thomas H., Keng Tiong Ng, Samuel T. Bury, Sophie E. Bury, Nicolas R. Bury, and Leon P. Barron. 2019. 'Biomonitoring of Pesticides, Pharmaceuticals and Illicit Drugs in a Freshwater Invertebrate to Estimate Toxic or Effect Pressure'. *Environment International* 129 (August): 595–606. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.04.038>.
- Ministère des Solidarités et de la Santé. 2022. 'Biosurveillance'. 19 January 2022. <https://solidarites-sante.gouv.fr/sante-et-environnement/activites-humaines/article/biosurveillance>.
- Mokrzyński, Krystian, Olga Krzyszyńska-Kuleta, Marcin Zawrotniak, Michał Sarna, and Tadeusz Sarna. 2021. 'Fine Particulate Matter-Induced Oxidative Stress Mediated by UVA-Visible Light Leads to Keratinocyte Damage'. *International Journal of Molecular Sciences* 22 (19): 10645. <https://doi.org/10.3390/ijms221910645>.
- Moore, SE, AM Prentice, Y Wagatsuma, AJC Fulford, AC Collinson, R Raqib, M Vahter, LÅ Persson, and SE Arifeen. 2009. 'Early-Life Nutritional and Environmental Determinants of Thymic Size in Infants Born in Rural Bangladesh'. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway : 1992)* 98 (7): 1168–75. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2009.01292.x>.
- Moura, Alexandra, Noémie Lefrancq, Thierry Wirth, Alexandre Leclercq, Vítor Borges, Brent Gilpin, Timothy J. Dallman, et al. 2021. 'Emergence and Global Spread of *Listeria Monocytogenes* Main Clinical Clonal Complex'. *Science Advances* 7 (49): eabj9805. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abj9805>.

- Murray, C J. 1994. 'Quantifying the Burden of Disease: The Technical Basis for Disability-Adjusted Life Years'. *Bulletin of the World Health Organization* 72 (3): 429–45.
- Nagaoka, Hiromi, Shinichiro Hirai, Hirotaka Morinushi, Shiro Mizumoto, Kana Suzuki, Hiroaki Shigemura, Naoto Takahashi, et al. 2020. 'Coinfection with Human Norovirus and Escherichia Coli O25:H4 Harboring Two Chromosomal BlaCTX-M-14 Genes in a Foodborne Norovirus Outbreak in Shizuoka Prefecture, Japan'. *Journal of Food Protection* 83 (9): 1584–91. <https://doi.org/10.4315/JFP-20-042>.
- National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, Committee on Endocrine-Related Low-Dose Toxicity, Board on Environmental Studies and Toxicology, and Division on Earth and Life Studies. 2017. 'Application of Systematic Review Methods in an Overall Strategy for Evaluating Low-Dose Toxicity from Endocrine Active Chemicals'. Washington, D.C.: National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/24758>.
- National Research Council. 2012. *Exposure Science in the 21st Century: A Vision and a Strategy*. Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/13507>.
- Nedellec, Vincent, Ari Rabl, and William Dab. 2016. 'Public Health and Chronic Low Chlordecone Exposures in Guadeloupe; Part 2: Health Impacts, and Benefits of Prevention'. *Environmental Health* 15 (1): 78. <https://doi.org/10.1186/s12940-016-0159-3>.
- Nilsson, Eric E., Ingrid Sadler-Riggelman, and Michael K. Skinner. 2018. 'Environmentally Induced Epigenetic Transgenerational Inheritance of Disease'. *Environmental Epigenetics* 4 (2): dvy016. <https://doi.org/10.1093/eep/dvy016>.
- NIOSH. 2022. 'Exposome and Exposomics'. 2022. <https://www.cdc.gov/niosh/topics/exposome/default.html>.
- Nurminen, Noora, Damiano Cerrone, Jussi Lehtonen, Anirudra Parajuli, Marja Roslund, Maria Lönnrot, Jorma Ilonen, et al. 2021. 'Land Cover of Early-Life Environment Modulates the Risk of Type 1 Diabetes'. *Diabetes Care* 44 (7): 1506–14. <https://doi.org/10.2337/dc20-1719>.
- Olivier Laurent, Yara Carrejo Gironza, Sophie Ancelet, Olivier Armant, Denis Bard, Katia Baumgartner, Sylvie Bortoli, et al. 2022. 'Le Projet LILAS : Analyse de l'application Des Approches Participatives Sur Les Multi-Expositions Environnementales et Les Risques Chroniques'. *Environnement, Risques & Santé* 21 (2): 129–36. <https://doi.org/10.1684/ers.2022.1633>.
- OPERSEI. 2005. 'OPERSEI - Glossaire Relatif à l'évaluation Des Risques Sanitaires'. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Glossaire_relatif_a_l_evaluation_des_risques_sanitaires.pdf.
- Orr, James A., Rolf D. Vinebrooke, Michelle C. Jackson, Kristy J. Kroeker, Rebecca L. Kordas, Chrystal Mantyka-Pringle, Paul J. Van den Brink, et al. 2020. 'Towards a Unified Study of Multiple Stressors: Divisions and Common Goals across Research Disciplines'. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences* 287 (1926): 20200421. <https://doi.org/10.1098/rspb.2020.0421>.
- Ougier, Eva, Florence Zeman, Jean-Philippe Antignac, Christophe Rousselle, Rosa Lange, Marike Kolossa-Gehring, and Petra Apel. 2021. 'Human Biomonitoring Initiative (HBM4EU): Human Biomonitoring Guidance Values (HBM-GVs) Derived for Bisphenol A'. *Environment International* 154 (September): 106563. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106563>.
- Pape, Kathrine, Xiaoqin Liu, Camilla Sandal Sejbæk, Niklas Worm Andersson, Ann Dyreborg Larsen, Hans Bay, Henrik Albert Kolstad, et al. 2021. 'Maternal Life and Work Stressors during Pregnancy and Asthma in Offspring'. *International Journal of Epidemiology* 49 (6): 1847–55. <https://doi.org/10.1093/ije/dyaa133>.

- Parent-Thirion, Agnès, Isabella Biletta, Jorge Cabrita, Oscar Vargas Llave, Greet Vermeyleen, Aleksandra Wilczyńska, Mathijn Wilkens, and Eurofound. 2016. 'Sixth European Working Conditions Survey – Overview Report', November. <https://policycommons.net/artifacts/1840857/sixth-european-working-conditions-survey/2583901/>.
- Patel, Chirag J. 2017. 'Analytic Complexity and Challenges in Identifying Mixtures of Exposures Associated with Phenotypes in the Exposome Era'. *Current Epidemiology Reports* 4 (1): 22–30. <https://doi.org/10.1007/s40471-017-0100-5>.
- Paustenbach, Dennis J. 2000. 'The Practice of Exposure Assessment: A State-of-the-Art Review'. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B* 3 (3): 179–291. <https://doi.org/10.1080/10937400050045264>.
- Perera, Thanusha, Shirani Ranasinghe, Neil Alles, and Roshitha Waduge. 2018. 'Effect of Fluoride on Major Organs with the Different Time of Exposure in Rats'. *Environmental Health and Preventive Medicine* 23 (1): 17. <https://doi.org/10.1186/s12199-018-0707-2>.
- Perkins, Jordan T., Michael C. Petriello, Bradley J. Newsome, and Bernhard Hennig. 2016. 'Polychlorinated Biphenyls and Links to Cardiovascular Disease'. *Environmental Science and Pollution Research* 23 (3): 2160–72. <https://doi.org/10.1007/s11356-015-4479-6>.
- Perrin, Frédérique, Fanny Tenenhaus-Aziza, Valérie Michel, Stéphane Miszczycha, Nadège Bel, and Moez Sanaa. 2015. 'Quantitative Risk Assessment of Haemolytic and Uremic Syndrome Linked to O157:H7 and Non-O157:H7 Shiga-Toxin Producing Escherichia Coli Strains in Raw Milk Soft Cheeses'. *Risk Analysis: An Official Publication of the Society for Risk Analysis* 35 (1): 109–28. <https://doi.org/10.1111/risa.12267>.
- Perroud, Sandrine. 2018. 'La Géomédecine Pour Mieux Dépister Le Cancer Du Sein', October. <https://actu.epfl.ch/news/la-geomedecine-pour-mieux-depister-le-cancer-du--2/>.
- Plaza-Rodríguez, Carolina, Leticia Ungaretti Haberbeck, Virginie Desvignes, Paw Dalgaard, Moez Sanaa, Maarten Nauta, Matthias Filter, and Laurent Guillier. 2018. 'Towards Transparent and Consistent Exchange of Knowledge for Improved Microbiological Food Safety'. *Current Opinion in Food Science, Food Chemistry and Biochemistry* * Food Bioprocessing, 19 (February): 129–37. <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2017.12.002>.
- Poissant, Julie. 2014. *Les conditions de succes des actions favorisant le developpement global des enfants: Etat des connaissances*. Institut national de santé publique du Québec. <https://www.deslibris.ca/ID/241485>.
- Prado-Bert, Paula de, Carlos Ruiz-Arenas, Marta Vives-Usano, Sandra Andrusaityte, Solène Cadiou, Ángel Carracedo, Maribel Casas, et al. 2021. 'The Early-Life Exposome and Epigenetic Age Acceleration in Children'. *Environment International* 155 (October): 106683. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106683>.
- Prata, Joana Correia, João P. da Costa, Isabel Lopes, Armando C. Duarte, and Teresa Rocha-Santos. 2020. 'Environmental Exposure to Microplastics: An Overview on Possible Human Health Effects'. *Science of The Total Environment* 702 (February): 134455. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.134455>.
- Price, Elliott J., Chiara M. Vitale, Gary W. Miller, Arthur David, Robert Barouki, Karine Audouze, Douglas I. Walker, et al. 2022. 'Merging the Exposome into an Integrated Framework for "Omics" Sciences'. *IScience* 25 (3): 103976. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.103976>.
- Pruvost-Couvreur, Manon. 2020. 'Estimation de l'exposition Humaine Tout Au Long de La Vie Aux Contaminants Chimiques Par l'alimentation. Développement d'une Méthodologie et Évaluation Des Conséquences En Termes de Risques Sanitaires'. These de doctorat, Nantes, Ecole nationale vétérinaire. <http://www.theses.fr/2020ONIR147F>.

- Purdom, C. E., P. A. Hardiman, V. V. J. Bye, N. C. Eno, C. R. Tyler, and J. P. Sumpter. 1994. 'Estrogenic Effects of Effluents from Sewage Treatment Works'. *Chemistry and Ecology* 8 (4): 275–85. <https://doi.org/10.1080/02757549408038554>.
- Qiu, Xinghua, Tong Zhu, Bo Yao, Jianxin Hu, and Shaowen Hu. 2005. 'Contribution of Dicolol to the Current DDT Pollution in China'. *Environmental Science & Technology* 39 (12): 4385–90. <https://doi.org/10.1021/es050342a>.
- Quévrain, Elodie, and Philippe Seksik. 2013. 'Microbiote intestinal : de la diarrhée post-antibiotiques aux maladies inflammatoires intestinales'. *La Presse Médicale, Infections et parasitoses intestinales aiguës*, 42 (1): 45–51. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2012.09.017>.
- Rappaport, Stephen M. 2011. 'Implications of the Exposome for Exposure Science'. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology* 21 (1): 5–9. <https://doi.org/10.1038/jes.2010.50>.
- Rappaport, Stephen M. 2020. 'Response to “the Role of the Exposome in Promoting Resilience or Susceptibility after SARS-CoV-2 Infection”'. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology* 30 (6): 905. <https://doi.org/10.1038/s41370-020-00274-5>.
- Rappaport, Stephen M., and Martyn T. Smith. 2010. 'Epidemiology. Environment and Disease Risks'. *Science* 330 (6003): 460–61. <https://doi.org/10.1126/science.1192603>.
- Ribas-Fitó, Núria, Maties Torrent, Daniel Carrizo, Laura Muñoz-Ortiz, Jordi Júlvez, Joan O. Grimalt, and Jordi Sunyer. 2006. 'In Utero Exposure to Background Concentrations of DDT and Cognitive Functioning among Preschoolers'. *American Journal of Epidemiology* 164 (10): 955–62. <https://doi.org/10.1093/aje/kwj299>.
- Rider, Cynthia V., Kim Boekelheide, Natasha Catlin, Christopher J. Gordon, Thais Morata, MaryJane K. Selgrade, Kenneth Sexton, and Jane Ellen Simmons. 2014. 'Cumulative Risk: Toxicity and Interactions of Physical and Chemical Stressors'. *Toxicological Sciences* 137 (1): 3–11. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kft228>.
- Ritter, Roland, Martin Scheringer, Matthew MacLeod, Urs Schenker, and Konrad Hungerbühler. 2009. 'A Multi-Individual Pharmacokinetic Model Framework for Interpreting Time Trends of Persistent Chemicals in Human Populations: Application to a Postban Situation'. *Environmental Health Perspectives* 117 (8): 1280–86. <https://doi.org/10.1289/ehp.0900648>.
- Roberts, Aaron P., Matthew M. Alloy, and James T. Oris. 2017. 'Review of the Photo-Induced Toxicity of Environmental Contaminants'. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology* 191 (January): 160–67. <https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2016.10.005>.
- Robinson, Oliver, Ibon Tamayo, Montserrat de Castro, Antonia Valentin, Lise Giorgis-Allemand, Norun Hjertager Krog, Gunn Marit Aasvang, et al. 2018. 'The Urban Exposome during Pregnancy and Its Socioeconomic Determinants'. *Environmental Health Perspectives* 126 (7): 077005. <https://doi.org/10.1289/EHP2862>.
- Robinson, Oliver, and Martine Vrijheid. 2015. 'The Pregnancy Exposome'. *Current Environmental Health Reports* 2 (2): 204–13. <https://doi.org/10.1007/s40572-015-0043-2>.
- Rock, Pauline de, Jean-Pierre Allenou, Emmamuel Thouard, Nicolas Cimiterra, Jean-Louis Gonzalez, Charlotte Dromard, Claude Bouchon, et al. 2020. 'Recherche des voies de contamination des écosystèmes côtiers de Martinique par le chlordécone', 65p.
- Rodríguez-Barranco, Miguel, Marina Lacasaña, Clemente Aguilar-Garduño, Juan Alguacil, Fernando Gil, Beatriz González-Alzaga, and Antonio Rojas-García. 2013. 'Association of Arsenic, Cadmium and Manganese Exposure with Neurodevelopment and Behavioural Disorders in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis'. *Science of The Total Environment* 454–455 (June): 562–77. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.03.047>.

- Rogan, W J, B C Gladen, J D McKinney, N Carreras, P Hardy, J Thullen, J Tingelstad, and M Tully. 1987. 'Polychlorinated Biphenyls (PCBs) and Dichlorodiphenyl Dichloroethene (DDE) in Human Milk: Effects on Growth, Morbidity, and Duration of Lactation.' *American Journal of Public Health* 77 (10): 1294–97. <https://doi.org/10.2105/AJPH.77.10.1294>.
- Rogan, W J, Beth C. Gladen, James D. McKinney, Nancy Carreras, Pam Hardy, James Thullen, Jon Tinglestad, and Mary Tully. 1986. 'Neonatal Effects of Transplacental Exposure to PCBs and DDE'. *The Journal of Pediatrics* 109 (2): 335–41. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(86\)80397-3](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(86)80397-3).
- Román, Enriqueta, Isabel Wilhelmi, Javier Colomina, Joaquín Villar, María Luz Cilleruelo, Verónica Nebreda, Manuel Del Alamo, and Alicia Sánchez-Fauquier. 2003. 'Acute Viral Gastroenteritis: Proportion and Clinical Relevance of Multiple Infections in Spanish Children'. *Journal of Medical Microbiology* 52 (Pt 5): 435–40. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.05079-0>.
- Roquelaure, Yves. 2018. 'Troubles Musculo-Squelettiques et Facteurs Psychosociaux Au Travail'. 142. Bruxelles, Belgique: European Trade Union Institute. <https://www.etui.org/sites/default/files/FR-Rapport-142-roquelaure-WEB.pdf>.
- Roszkowska, Anna, Miao Yu, Vincent Bessonneau, Jennifer Ings, Mark McMaster, Richard Smith, Leslie Bragg, Mark Servos, and Janusz Pawliszyn. 2019. 'In Vivo Solid-Phase Microextraction Sampling Combined with Metabolomics and Toxicological Studies for the Non-Lethal Monitoring of the Exposome in Fish Tissue'. *Environmental Pollution* 249 (June): 109–15. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.03.024>.
- Runge, Jakob, Peer Nowack, Marlene Kretschmer, Seth Flaxman, and Dino Sejdinovic. 2019. 'Detecting and Quantifying Causal Associations in Large Nonlinear Time Series Datasets'. *Science Advances*, November. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aau4996>.
- Sabatier, Pierre, Charles Mottes, Nathalie Cottin, Olivier Evrard, Irina Comte, Christine Piot, Bastien Gay, et al. 2021. 'Evidence of Chlordecone Resurrection by Glyphosate in French West Indies'. *Environmental Science & Technology* 55 (4): 2296–2306. <https://doi.org/10.1021/acs.est.0c05207>.
- Safford, B., A. M. Api, C. Barratt, D. Comiskey, E. J. Daly, G. Ellis, C. McNamara, et al. 2015. 'Use of an Aggregate Exposure Model to Estimate Consumer Exposure to Fragrance Ingredients in Personal Care and Cosmetic Products'. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 72 (3): 673–82. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2015.05.017>.
- Saïbi-Yedjer, Lynda, Ariane Dufour, Marie Baudoin, Sonia Poisson, Jean-Cédric Reninger, Anne Thebault, and Chris Roth. 2018. 'Évaluation Du Descripteur 9 « Questions Sanitaires » En France Métropolitaine. Rapport Scientifique Pour l'évaluation 2018 Au Titre de La DCSMM'. Saisine 2015-SA-0238-DCSMM. <https://dcsmm.milieuamfrance.fr/Le-Plan-d-Action-pour-le-Milieu-Marin/Cycle-2-2018-2024/Consultation-des-documents-de-l-evaluation-du-Cycle-2/Questions-sanitaires-France-metropolitaine>.
- Sánchez, Cecilia A., Sonia Altizer, and Richard J. Hall. 2020. 'Landscape-Level Toxicant Exposure Mediates Infection Impacts on Wildlife Populations'. *Biology Letters* 16 (11): 20200559. <https://doi.org/10.1098/rsbl.2020.0559>.
- Sandoval, José Luis, Rebecca Himsl, Jean-Marc Theler, Jean-Michel Gaspoz, Stéphane Joost, and Idris Guessous. 2018. 'Spatial Distribution of Mammography Adherence in a Swiss Urban Population and Its Association with Socioeconomic Status'. *Cancer Medicine* 7 (12): 6299–6307. <https://doi.org/10.1002/cam4.1829>.
- Santé Canada. 2019. 'Recommandations Pour La Qualité de l'eau Potable Au Canada. Le Manganèse'. Document technique H144-39/2017F-PDF. Ottawa, Ontario: Bureau de la qualité de l'eau et de l'air, Direction générale de la santé environnementale et de la sécurité des consommateurs, Santé Canada. <http://www.canada.ca/fr/sante->

- canada/services/sante-environnement-milieu-travail/rapports-publications/qualite-eau.html.
- Sarigiannis, D. A. 2017. 'Assessing the Impact of Hazardous Waste on Children's Health: The Exposome Paradigm'. *Environmental Research* 158 (October): 531–41. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.06.031>.
- Sarigiannis, Dimosthenis A, Spyros P. Karakitsios, Evangelos Handakas, and Alberto Gotti. 2020. 'Development of a Generic Lifelong Physiologically Based Biokinetic Model for Exposome Studies'. *Environmental Research* 185 (June): 109307. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109307>.
- Sari-Minodier, Irène, Philippe Sotty, Karamoko Coulibaly, Luc Decosse, and Alain Botta. 2008. 'L'expologie ou la nécessité d'articuler les données relatives aux dangers, à l'homme et à son activité'. *Sante Publique* 20 (hs): 77–85.
- Sarkis, Noëlle, Olivier Geffard, Yves Souchon, André Chandesris, Martial Ferréol, Laurent Valette, Benjamin Alric, et al. 2020. 'How to Quantify the Links between Bioavailable Contamination in Watercourses and Pressures of Anthropogenic Land Cover, Contamination Sources and Hydromorphology at Multiple Scales?' *Science of The Total Environment* 735 (September): 139492. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.139492>.
- Schlüter-Vorberg, Lisa, and Anja Coors. 2019. 'Impact of an Immunosuppressive Human Pharmaceutical on the Interaction of a Bacterial Parasite and Its Invertebrate Host'. *Aquatic Toxicology* 206 (January): 91–101. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2018.11.007>.
- Scholz, Stefan, John W. Nichols, Beate I. Escher, Gerald T. Ankley, Rolf Altenburger, Brett Blackwell, Werner Brack, et al. 2022. 'The Eco-Exposome Concept: Supporting an Integrated Assessment of Mixtures of Environmental Chemicals'. *Environmental Toxicology and Chemistry* 41 (1): 30–45. <https://doi.org/10.1002/etc.5242>.
- Schreier, Hannah MC, Hsiao-Hsien Hsu, Chitra Amarasiriwardena, Brent A Coull, Lourdes Schnaas, Martha María Téllez-Rojo, Marcela Tamayo y Ortiz, Rosalind J Wright, and Robert O Wright. 2015. 'Mercury and Psychosocial Stress Exposure Interact to Predict Maternal Diurnal Cortisol during Pregnancy'. *Environmental Health* 14 (1): 28. <https://doi.org/10.1186/s12940-015-0016-9>.
- Sejbaek, Camilla Sandal, Hans Bay, Ann Dyreborg Larsen, Petter Kristensen, Vivi Schlünssen, Anne-Marie Nybo Andersen, Jens Peter Bonde, Mette Juhl, and Karin Sørig Hougaard. 2018. 'Combined Exposure to Lifting and Psychosocial Strain at Work and Adverse Pregnancy Outcomes—A Study in the Danish National Birth Cohort'. Edited by Umberto Simeoni. *PLOS ONE* 13 (9): e0201842. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201842>.
- Senier, Laura, Phil Brown, Sara Shostak, and Bridget Hanna. 2017. 'The Socio-Exposome: Advancing Exposure Science and Environmental Justice in a Postgenomic Era'. *Environmental Sociology* 3 (2): 107–21. <https://doi.org/10.1080/23251042.2016.1220848>.
- Sharifinia, Moslem, Zahra Afshari Bahmanbeigloo, Mehrzad Keshavarzifard, Mohammad Hossein Khanjani, and Brett P. Lyons. 2020. 'Microplastic Pollution as a Grand Challenge in Marine Research: A Closer Look at Their Adverse Impacts on the Immune and Reproductive Systems'. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 204 (November): 111109. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.111109>.
- Shirai, Jeffry H., and John C. Kissel. 1996. 'Uncertainty in Estimated Half-Lives of PCBs in Humans: Impact on Exposure Assessment'. *Science of The Total Environment* 187 (3): 199–210. [https://doi.org/10.1016/0048-9697\(96\)05142-X](https://doi.org/10.1016/0048-9697(96)05142-X).
- Sillé, Fenna C. M., Spyros Karakitsios, Andre Kleensang, Kirsten Koehler, Alexandra Maertens, Gary W. Miller, Carsten Prasse, et al. 2020. 'The Exposome - a New

- Approach for Risk Assessment'. *ALTEX* 37 (1): 3–23. <https://doi.org/10.14573/altex.2001051>.
- Sirof, V., C. Dumas, J. C. Leblanc, and I. Margaritis. 2011. 'Food and Nutrient Intakes of French Frequent Seafood Consumers with Regard to Fish Consumption Recommendations: Results from the CALIPSO Study'. *Br J Nutr* 105 (9): 1369–80. <https://doi.org/10.1017/S0007114510005027>.
- Sirof, Véronique, Gilles Rivière, Stéphane Leconte, Jean-Charles Leblanc, Martine Kolf-Clauw, Paule Vasseur, Jean-Pierre Cravedi, and Marion Hulin. 2021. 'Infant Total Diet Study in France: Exposure to Substances Migrating from Food Contact Materials'. *Environment International* 149 (April): 106393. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106393>.
- Sisto, Renata, Arturo Moleti, Ľubica Palkovičová Murínová, Soňa Wimmerová, Kinga Lancz, Juraj Tihányi, Kamil Čonka, et al. 2015. 'Environmental Exposure to Organochlorine Pesticides and Deficits in Cochlear Status in Children'. *Environmental Science and Pollution Research* 22 (19): 14570–78. <https://doi.org/10.1007/s11356-015-4690-5>.
- Slaby, Sylvain, François Le Cor, Vincent Dufour, Lucile Auger, Laure Pasquini, Olivier Cardoso, Laurence Curtet, et al. 2022. 'Distribution of Pesticides and Some of Their Transformation Products in a Small Lentic Waterbody: Fish, Water, and Sediment Contamination in an Agricultural Watershed'. *Environmental Pollution* 292 (January): 118403. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.118403>.
- Solovieva, Svetlana, Tiina Pensola, Johanna Kausto, Rahman Shiri, Markku Heliövaara, Alex Burdorf, Kirsti Husgafvel-Pursiainen, and Eira Viikari-Juntura. 2014. 'Evaluation of the Validity of Job Exposure Matrix for Psychosocial Factors at Work'. Edited by James Coyne. *PLoS ONE* 9 (9): e108987. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108987>.
- Soto, A M, C Sonnenschein, K L Chung, M F Fernandez, N Olea, and F O Serrano. 1995. 'The E-SCREEN Assay as a Tool to Identify Estrogens: An Update on Estrogenic Environmental Pollutants.' *Environmental Health Perspectives* 103 (suppl 7): 113–22. <https://doi.org/10.1289/ehp.95103s7113>.
- Sprong, Corinne, Amélie Crépet, Francesca Metruccio, Urska Blaznik, Chris Anagnostopoulos, Despo Louca Christodoulou, Bodil Hamborg Jensen, et al. 2020. 'Cumulative Dietary Risk Assessment Overarching Different Regulatory Silos Using a Margin of Exposure Approach: A Case Study with Three Chemical Silos'. *Food and Chemical Toxicology* 142 (August): 111416. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111416>.
- Stingone, Jeanette A., Germaine M. Buck Louis, Shoji F. Nakayama, Roel C.H. Vermeulen, Richard K. Kwok, Yuxia Cui, David M. Balshaw, and Susan L. Teitelbaum. 2017. 'Toward Greater Implementation of the Exposome Research Paradigm within Environmental Epidemiology'. *Annual Review of Public Health* 38 (1): 315–27. <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-082516-012750>.
- Suzuki, Takafumi, Takanori Hidaka, Yoshito Kumagai, and Masayuki Yamamoto. 2020. 'Environmental Pollutants and the Immune Response'. *Nature Immunology* 21 (12): 1486–95. <https://doi.org/10.1038/s41590-020-0802-6>.
- Tamayo y Ortiz, Marcela, Martha María Téllez-Rojo, Belem Trejo-Valdivia, Lourdes Schnaas, Erika Osorio-Valencia, Brent Coull, David Bellinger, Rosalind J. Wright, and Robert O. Wright. 2017. 'Maternal Stress Modifies the Effect of Exposure to Lead during Pregnancy and 24-Month Old Children's Neurodevelopment'. *Environment International* 98 (January): 191–97. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.11.005>.
- Tang-Péronard, Jeanett L, Berit L Heitmann, Helle R Andersen, Ulrike Steuerwald, Philippe Grandjean, Pál Weihe, and Tina K Jensen. 2014. 'Association between Prenatal Polychlorinated Biphenyl Exposure and Obesity Development at Ages 5 and 7 y: A Prospective Cohort Study of 656 Children from the Faroe Islands'. *The American Journal of Clinical Nutrition* 99 (1): 5–13. <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.066720>.

- Testai, Emanuela, Camille Bechoux, Franca M. Buratti, Keyvin Darney, Emma Di Consiglio, Emma E.J. Kasteel, Nynke I. Kramer, et al. 2021. 'Modelling Human Variability in Toxicokinetic and Toxicodynamic Processes Using Bayesian Meta-analysis, Physiologically-based Modelling and in Vitro Systems'. *EFSA Supporting Publications* 18 (4). <https://doi.org/10.2903/sp.efsa.2021.EN-6504>.
- Thébault, Anne, Pauline Kooh, Vasco Cadavez, Ursula Gonzales-Barron, and Isabelle Villena. 2021. 'Risk Factors for Sporadic Toxoplasmosis: A Systematic Review and Meta-Analysis'. *Microbial Risk Analysis* 17 (April): 100133. <https://doi.org/10.1016/j.mran.2020.100133>.
- Thébault, Anne, Peter F. M. Teunis, Jacques Le Pendu, Françoise S. Le Guyader, and Jean-Baptiste Denis. 2013. 'Infectivity of GI and GII Noroviruses Established from Oyster Related Outbreaks'. *Epidemics* 5 (2): 98–110. <https://doi.org/10.1016/j.epidem.2012.12.004>.
- Tilson, Hugh A., Joseph L. Jacobson, and Walter J. Rogan. 1990. 'Polychlorinated Biphenyls and the Developing Nervous System: Cross-Species Comparisons'. *Neurotoxicology and Teratology* 12 (3): 239–48. [https://doi.org/10.1016/0892-0362\(90\)90095-T](https://doi.org/10.1016/0892-0362(90)90095-T).
- Torres-Sánchez, Luisa, Stephen J. Rothenberg, Lourdes Schnaas, Mariano E. Cebrián, Erika Osorio, Maria del Carmen Hernández, Rosa M. García-Hernández, Constanza del Rio-Garcia, Mary S. Wolff, and Lizbeth López-Carrillo. 2007. 'In Utero p, p'-DDE Exposure and Infant Neurodevelopment: A Perinatal Cohort in Mexico'. *Environmental Health Perspectives* 115 (3): 435–39. <https://doi.org/10.1289/ehp.9566>.
- Toselli, Francesca, Isabelle de Waziers, Mary Dutheil, Marc Vincent, Peter A. Wilce, Peter R. Dodd, Philippe Beaune, Marie-Anne Loriot, and Elizabeth M. J. Gillam. 2015. 'Gene Expression Profiling of Cytochromes P450, ABC Transporters and Their Principal Transcription Factors in the Amygdala and Prefrontal Cortex of Alcoholics, Smokers and Drug-Free Controls by QRT-PCR'. *Xenobiotica; the Fate of Foreign Compounds in Biological Systems* 45 (12): 1129–37. <https://doi.org/10.3109/00498254.2015.1040102>.
- Traoré, Thiéma, Camille Béchoux, Véronique Sirot, and Amélie Crépet. 2016. 'To Which Chemical Mixtures Is the French Population Exposed? Mixture Identification from the Second French Total Diet Study'. *Food and Chemical Toxicology* 98 (December): 179–88. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2016.10.028>.
- Traoré, Thiéma, Anne Forhan, Véronique Sirot, Manik Kadawathagedara, Barbara Heude, Marion Hulin, Blandine de Lauzon-Guillain, Jérémie Botton, Marie Aline Charles, and Amélie Crépet. 2018. 'To Which Mixtures Are French Pregnant Women Mainly Exposed? A Combination of the Second French Total Diet Study with the EDEN and ELFE Cohort Studies'. *Food and Chemical Toxicology* 111 (Supplement C): 310–28. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.11.016>.
- Trnovec, Tomáš, Eva Šovčíková, Milan Hust'ák, Sona Wimmerová, Anton Kočan, Dana Jurečková, Pavel Langer, L'ubica Palkovičová, and Beata Drobná. 2008. 'Exposure to Polychlorinated Biphenyls and Hearing Impairment in Children'. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 25 (2): 183–87. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2007.10.030>.
- Trudeau, Vance L, Paisley Thomson, Wo Su Zhang, Stéphane Reynaud, Laia Navarro-Martin, and Valérie S. Langlois. 2020. 'Agrochemicals Disrupt Multiple Endocrine Axes in Amphibians'. *Molecular and Cellular Endocrinology* 513 (August): 110861. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2020.110861>.
- Turyk, Mary, Henry A. Anderson, Lynda Knobeloch, Pamela Imm, and Victoria W. Persky. 2009. 'Prevalence of Diabetes and Body Burdens of Polychlorinated Biphenyls, Polybrominated Diphenyl Ethers, and p,p'-Diphenyldichloroethene in Great Lakes Sport Fish Consumers'. *Chemosphere* 75 (5): 674–79. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2008.12.035>.

- UNICEF France. 2021. 'De l'injustice sociale dans l'air. Pauvreté des enfants et pollution de l'air'. https://reseauactionclimat.org/wp-content/uploads/2021/10/injusticesocialedanslair_rapport_final_webpages.pdf.
- US Agency for Toxic Substances and Disease Registry. 1994. 'Toxicological Profile for Hexachlorocyclohexanes'. Atlanta, Georgia: Agency for Toxic Substances and Disease Registry. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp43.pdf>.
- . 2000. 'Toxicological Profile for Polychlorinated Biphenyls (PCBs)'. Atlanta, Georgia: Agency for Toxic Substances and Disease Registry. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp17.pdf>.
- . 2005. 'Toxicological Profile for α -, β -, γ -, and δ -Hexachlorocyclohexane'. Atlanta, Georgia: Agency for Toxic Substances and Disease Registry. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp43.pdf>.
- . 2012a. 'Toxicological Profile for Cadmium'. Atlanta, Georgia: Agency for Toxic Substances and Disease Registry. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp5.pdf>.
- . 2012b. 'Toxicological Profile for Manganese'. Atlanta, Georgia: Agency for Toxic Substances and Disease Registry. <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp151.pdf>.
- . 2015. 'Toxicological Profile for Hexachlorobenzene'. Atlanta, Georgia: Agency for Toxic Substances and Disease Registry. <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp90.pdf>.
- . 2016. 'Addendum to the Toxicological Profile for Arsenic'. Technical Report. Atlanta, Georgia: Agency for Toxic Substances and Disease Registry. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp5.pdf>.
- . 2017. 'Toxicological Profile for Polybrominated Diphenyl Ethers (PBDEs)'. Atlanta, Georgia: Agency for Toxic Substances and Disease Registry. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp207.pdf>.
- . 2018. 'Glossary of Terms'. 13 November 2018. <https://www.atsdr.cdc.gov/glossary.html>.
- . 2019. 'Toxicological Profile for DDT, DDE, DDD (Draft for Public Comment)'. Atlanta, Georgia: Agency for Toxic Substances and Disease Registry. <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/83602>.
- . 2020. 'Toxicity Profile for Mirex and Chlordecone'. Atlanta, Georgia: Agency for Toxic Substances and Disease Registry. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp66.pdf>.
- U.S. Environmental Protection Agency (EPA). 2011. 'Exposure Factors Handbook: 2011 Edition'. EPA/600/R-09/052F. Washington, DC: National Center for Environmental Assessment. <http://www.epa.gov/ncea/efh>.
- US EPA. 2014. 'Integrated Science Assessment (ISA) for Lead'. EPA/600/R-10/075F. Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency.
- . 2015. 'Literature Review on Neurodevelopment Effects & FQPA Safety Factor Determination for the Organophosphate Pesticides'. U.S. Environmental Protection Agency. <https://www.regulations.gov/document/EPA-HQ-OPP-2009-0317-0083>.
- . 2017. 'Toxicological Review of Benzo[a]Pyrene'. EPA/635/R-17/003Fa. Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency. https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/toxreviews/0136tr.pdf.
- U.S. Food and Drug Administration. 2016. 'Arsenic in Rice and Rice Products Risk Assessment Report'. <http://www.fda.gov/Food/FoodScienceResearch/RiskSafetyAssessment/default.htm>.
- Vafeiadi, Marina, Theano Roumeliotaki, Georgia Chalkiadaki, Panu Rantakokko, Hannu Kiviranta, Eleni Fthenou, Soterios A. Kyrtopoulos, Manolis Kogevinas, and Leda Chatzi. 2017. 'Persistent Organic Pollutants in Early Pregnancy and Risk of Gestational Diabetes Mellitus'. *Environment International* 98 (January): 89–95. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.10.005>.

- Vanacker, Marie, Paul Quindroit, Karine Angeli, Corinne Mandin, Philippe Glorennec, Céline Brochot, and Amélie Crépet. 2020. 'Aggregate and Cumulative Chronic Risk Assessment for Pyrethroids in the French Adult Population'. *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association* 143 (September): 111519. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111519>.
- Vanacker, Marie, Jessica Tressou, Guillaume Perouel, Philippe Glorennec, and Amélie Crépet. 2020. 'Combining Data from Heterogeneous Surveys for Aggregate Exposure: Application to Children Exposure to Lead in France'. *Environmental Research* 182: 109069. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.109069>.
- Vangay, Pajau, Tonya Ward, Jeffrey S. Gerber, and Dan Knights. 2015. 'Antibiotics, Pediatric Dysbiosis, and Disease'. *Cell Host & Microbe* 17 (5): 553–64. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.04.006>.
- Verger, P., J. Tressou, and S. Cléménçon. 2007. 'Integration of Time as a Description Parameter in Risk Characterisation: Application to Methyl Mercury.' *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 49 (1): 25–30.
- Vermeulen, Roel, Emma L. Schymanski, Albert-László Barabási, and Gary W. Miller. 2020. 'The Exposome and Health: Where Chemistry Meets Biology'. *Science* 367 (6476): 392–96. <https://doi.org/10.1126/science.aay3164>.
- Viant, Mark R., Timothy M. D. Ebbels, Richard D. Beger, Drew R. Ekman, David J. T. Epps, Hennie Kamp, Pim E. G. Leonards, et al. 2019. 'Use Cases, Best Practice and Reporting Standards for Metabolomics in Regulatory Toxicology'. *Nature Communications* 10 (1): 3041. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-10900-y>.
- Vineis, P., M. Chadeau-Hyam, H. Gmuender, J. Gulliver, Z. Herceg, J. Kleinjans, M. Kogevinas, et al. 2017. 'The Exposome in Practice: Design of the EXPOsOMICS Project'. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 220 (2): 142–51. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2016.08.001>.
- Vineis, Paolo. 2015. 'Exposomics: Mathematics Meets Biology'. *Mutagenesis*, September, gev068. <https://doi.org/10.1093/mutage/gev068>.
- Vineis, Paolo, Mauricio Avendano-Pabon, Henrique Barros, Mel Bartley, Cristian Carmeli, Luca Carra, Marc Chadeau-Hyam, et al. 2020. 'Special Report: The Biology of Inequalities in Health: The Lifepath Consortium'. *Frontiers in Public Health* 8. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpubh.2020.00118>.
- Voet, Hilko van der, Waldo J. de Boer, Johannes W. Kruisselbrink, Paul W. Goedhart, Gerie W. A. M. van der Heijden, Marc C. Kennedy, Polly E. Boon, and Jacob D. van Klaveren. 2015. 'The MCRA Model for Probabilistic Single-Compound and Cumulative Risk Assessment of Pesticides'. *Food and Chemical Toxicology*, Toxicity testing and model development for estimating cumulative and aggregate exposure to pesticide residues in Europe, 79 (May): 5–12. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2014.10.014>.
- Vrijheid, Martine. 2014. 'The Exposome: A New Paradigm to Study the Impact of Environment on Health'. *Thorax* 69 (9): 876–78. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-204949>.
- Vrijheid, Martine, Xavier Basagaña, Juan R. Gonzalez, Vincent W. V. Jaddoe, Genon Jensen, Hector C. Keun, Rosemary R. C. McEachan, et al. 2021. 'Advancing Tools for Human Early Lifecourse Exposome Research and Translation (ATHLETE): Project Overview'. *Environmental Epidemiology* 5 (5): e166. <https://doi.org/10.1097/EE9.000000000000166>.
- Vrijheid, Martine, Maribel Casas, Mireia Gascon, Damaskini Valvi, and Mark Nieuwenhuijsen. 2016. 'Environmental Pollutants and Child Health—A Review of Recent Concerns'. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 219 (4–5): 331–42. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2016.05.001>.
- Vrijheid, Martine, Rémy Slama, Oliver Robinson, Leda Chatzi, Muireann Coen, Peter van den Hazel, Cathrine Thomsen, et al. 2014. 'The Human Early-Life Exposome (HELIX):

- Project Rationale and Design'. *Environmental Health Perspectives* 122 (6): 535–44. <https://doi.org/10.1289/ehp.1307204>.
- Waltisperger, Dominique. 2007. 'Pénibilité : Les Ouvriers Sont Stressés Eux Aussi'. *Santé & Travail*, no. 057 (January): p.42-45.
- Warner, Marcella, Amelia Wesselink, Kim G. Harley, Asa Bradman, Katherine Kogut, and Brenda Eskenazi. 2014. 'Prenatal Exposure to Dichlorodiphenyltrichloroethane and Obesity at 9 Years of Age in the CHAMACOS Study Cohort'. *American Journal of Epidemiology* 179 (11): 1312–22. <https://doi.org/10.1093/aje/kwu046>.
- Weitekamp, Chelsea A., Linda J. Phillips, Laura M. Carlson, Nicole M. DeLuca, Elaine A. Cohen Hubal, and Geniece M. Lehmann. 2021. 'A State-of-the-Science Review of Polychlorinated Biphenyl Exposures at Background Levels: Relative Contributions of Exposure Routes'. *Science of The Total Environment* 776 (July): 145912. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.145912>.
- WHO/IPCS. 1984. 'Chlordecone'. 43. Environmental Health Criteria. <https://incchem.org/documents/ehc/ehc/ehc43.htm>.
- . 1991. 'Alpha- and Beta-Hexachlorocyclohexanes'. 123. Environmental Health Criteria. www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc123.htm.
- . 1997. 'Hexachlorobenzene'. 195. Environmental Health Criteria. <https://incchem.org/documents/ehc/ehc/ehc195.htm>.
- Wild, Christopher. 2005. 'Complementing the Genome with an "Exposome": The Outstanding Challenge of Environmental Exposure Measurement in Molecular Epidemiology'. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 14 (8): 1847–50. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-05-0456>.
- . 2009. 'Environmental Exposure Measurement in Cancer Epidemiology'. *Mutagenesis* 24 (2): 117–25. <https://doi.org/10.1093/mutage/gen061>.
- . 2012. 'The Exposome: From Concept to Utility'. *International Journal of Epidemiology* 41 (1): 24–32. <https://doi.org/10.1093/ije/dyr236>.
- Windsor, Fredric M., M. Glória Pereira, Christy A. Morrissey, Charles R. Tyler, and Steve J. Ormerod. 2020. 'Environment and Food Web Structure Interact to Alter the Trophic Magnification of Persistent Chemicals across River Ecosystems'. *Science of The Total Environment* 717 (May): 137271. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.137271>.
- Woodruff, Tracey J., Lauren Zeise, Daniel A. Axelrad, Kathryn Z. Guyton, Sarah Janssen, Mark Miller, Gregory G. Miller, et al. 2008. 'Meeting Report: Moving Upstream—Evaluating Adverse Upstream End Points for Improved Risk Assessment and Decision-Making'. *Environmental Health Perspectives* 116 (11): 1568–75. <https://doi.org/10.1289/ehp.11516>.
- World Health Organization. 1985. 'Constitution de l'OMS', 18p.
- . 2011. 'DDT in Indoor Residual Spraying : Human Health Aspects', Environmental health criteria, 241, . <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44560>.
- . 2012. 'Les Risques Pour La Santé Mentale : Aperçu Des Vulnérabilités et Des Facteurs de Risque. Document de Base Établi Par Le Secrétariat Général de l'OMS En Vue de l'élaboration d'un Plan d'action Global Sur La Santé Mentale'.
- . 2014. *Social Determinants of Mental Health*. Geneva: World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/112828>.
- . 2019. 'FAO/WHO Expert Consultation on Dietary Risk Assessment of Chemical Mixtures (Risk Assessment of Combined Exposure to Multiple Chemicals)'. Summary Report. Geneva: World Health Organization. https://www.who.int/foodsafety/areas_work/chemical-risks/Euromix_Report.pdf.
- World Health Organization Europe. 2009. 'Mental Health, Resilience and Inequalities'. https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0012/100821/E92227.pdf.

- . 2010. *Guidelines for Indoor Air Quality: Selected Pollutants*. Copenhagen, Denmark. https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/128169/e94535.pdf.
- Wright, E. C., S. A. Johnson, R. Hao, A. S. Kowalczyk, G. D. Greenberg, E. Ordoñez Sanchez, A. Laman-Maharg, B. C. Trainor, and C. S. Rosenfeld. 2017. 'Exposure to Extrinsic Stressors, Social Defeat or Bisphenol A, Eliminates Sex Differences in DNA Methyltransferase Expression in the Amygdala'. *Journal of Neuroendocrinology* 29 (6). <https://doi.org/10.1111/jne.12475>.
- Wu, Qier, Xavier Coumoul, Philippe Grandjean, Robert Barouki, and Karine Audouze. 2021. 'Endocrine Disrupting Chemicals and COVID-19 Relationships: A Computational Systems Biology Approach'. *Environment International* 157 (December): 106232. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106232>.
- Zartarian, Valerie, Jianping Xue, -Velez Rogelio Tornero, and James Brown. 2017. 'Children's Lead Exposure: A Multimedia Modeling Analysis to Guide Public Health Decision-Making'. *Environmental Health Perspectives* 125 (9): 097009. <https://doi.org/10.1289/EHP1605>.
- Zhao, Jinshun, Kui Liu, and Xialu Lin. 2013. 'Toxic Effects of the Interaction of Titanium Dioxide Nanoparticles with Chemicals or Physical Factors'. *International Journal of Nanomedicine*, July, 2509. <https://doi.org/10.2147/IJN.S46919>.

ANNEXES

Annexe 1 Contexte, enjeux et termes de référence de la mission que l'Anses souhaite confier à un GT du Conseil scientifique de l'Agence



CSET 18/02.03
Projet de GT exposome

Anses et exposome

Contexte, enjeux et termes de référence de la mission que l'Anses souhaite confier à un GT du Conseil scientifique de l'Agence

Le concept d'exposome a suscité de nombreux travaux de recherche depuis qu'il a été développé par C Wild en 2005, s'inscrivant dans un continuum de questions à la science quant au rôle des facteurs environnementaux dans le développement des pathologies chroniques, qui depuis quelques décennies se sont hissées au premier rang des causes de mortalité dans les pays développés. L'intérêt porté à ce concept a convaincu, au-delà des équipes de recherche, les décideurs publics. L'adoption dans la loi de modernisation du système de santé du 28 janvier 2016 a ainsi introduit dans le code de la santé publique des dispositions faisant référence au concept d'exposome :

- Dans le cadre des dispositions portant sur l'administration générale de la santé et plus spécifiquement celles portant sur la politique de santé, l'Article L.1411-1, 1er alinéa : *La surveillance et l'observation de l'état de santé de la population et l'identification de ses principaux déterminants, notamment ceux liés à l'éducation et aux conditions de vie et de travail. L'identification de ces déterminants s'appuie sur le concept d'exposome, entendu comme l'intégration sur la vie entière de l'ensemble des expositions qui peuvent influencer la santé humaine*
- Dans le cadre des dispositions portant sur la Protection et promotion de la santé maternelle et infantile, et plus spécifiquement sur l'organisation générale et les missions l'Article L 2111-1 : *L'Etat, les collectivités territoriales et les organismes de sécurité sociale participent, dans les conditions prévues par le présent livre, à la protection et à la promotion de la santé maternelle et infantile qui comprend notamment [...] 5° Des actions de prévention et d'information sur les risques pour la santé liés à des facteurs environnementaux, sur la base du concept d'exposome.*

Pour autant, celui-ci reste largement à décliner scientifiquement et méthodologiquement par l'Anses.

I. Le contexte et l'ancrage progressif du concept d'exposome

L'inscription du concept d'exposome dans la Loi a été précédée de diverses étapes dans l'action publique : objet de travail méthodologique dans le Plan national santé environnement 2015-2019 (action n°34), axe majeur de réflexion stratégique pour l'action en santé-environnement dans la construction du Plan national de santé publique qui vient d'être adopté en 2018 (cf. avis du Haut Conseil de la santé publique (HCSP, 2017)).

Auparavant, ce concept a émergé et s'est affiné au sein de la communauté scientifique internationale, porté par des chercheurs œuvrant pour la santé environnementale, et des chercheurs d'envergure comme C. Wild, Rappaport et Smith, Buck Louis ou Miller ont contribué à le formuler et l'enrichir depuis le début de la décennie. Des acteurs de la communauté française et à l'Anses ont également contribué à cette émergence.

Ce concept conduit à considérer l'ensemble des expositions (par l'ensemble des sources – environnementales, alimentaire, - et du fait de tous les types d'agents pathogènes, qu'ils soient chimiques, physiques, biologiques, voire de facteurs psycho-sociaux) résultant aussi bien conditions de travail, de vie, que des comportements individuels) dans l'évaluation et l'identification des réponses biologiques puis des effets sur la santé en termes de pathologies chroniques. Il amène à intégrer et à prendre en compte l'extrême intrication entre la santé humaine et les interactions avec les écosystèmes dans l'ensemble des cadres de vie et d'activité. Au-delà des approches classiques en toxicologie et infectiologie (danger / exposition / relation dose – effet / qualification du risque) menées individuellement pour chaque facteur de stress, le concept d'exposome appelle à prendre en compte, plus explicitement et conjointement, cinq facteurs importants/déterminants de la santé et du développement de pathologies chroniques:

- Le rôle de l'accumulation dans le temps des expositions, et le caractère différé de l'émergence de certains effets sur la santé (notamment suite aux expositions chroniques) ;
- La prise en compte de la « fenêtre d'exposition », qui part du constat que les mêmes expositions ne produisent pas les mêmes effets suivant la période de vie où l'être humain est exposé ;
- Le cumul des expositions externes, aussi bien en termes de stressseurs (physiques, chimiques, microbiologiques), que de voies d'exposition (ingestion, respiration, contact, ...) conduisant à une exposition interne de différents organes et systèmes biologiques ;
- L'interaction entre ces stressseurs dans l'activation de voies de réponse adverse au niveau cellulaire puis des organes conduisant à l'expression de pathologies ;
- L'influence des facteurs psycho-sociaux en tant que déterminant des motifs et trajectoires d'exposition.

S'il relève d'une conjecture facilement acceptée que chacun de ces facteurs pèse dans la construction de la réponse des êtres vivants à l'histoire de leur exposition, leurs poids respectifs dans cette réponse globale restent indéterminés à ce jour et constituent une source d'incertitudes que l'on retrouve dans les débats publics sur les sujets sensibles où le passage de l'évaluation à la décision force à poser une réponse moins nuancée. La pertinence des modèles expérimentaux dans la détermination dose-réponse, les facteurs de confusion dans les études épidémiologiques, la prise en compte des ajustements liés aux extrapolations (facteurs de sécurité) dans les approches toxicologiques conventionnelles, ... constituent autant de sources d'incertitudes auxquelles le concept vise à apporter – à terme – des éléments de réponse.

II. Les enjeux pour l'Agence et ses missions

Il importe pour l'Agence d'évaluer de manière systémique les conséquences concrètes qu'ouvre l'inscription du concept d'exposome au niveau législatif en engageant une réflexion sur les perspectives que les travaux scientifiques déjà publiés et en cours ouvrent pour ses propres travaux et leurs orientations. En partant de la formulation de l'objet social de l'Anses, « Connaître, évaluer, protéger », il s'agit de tracer des lignes de réflexion puis d'action de l'Agence pour le développement et l'intégration de ce concept dans le déploiement de ses métiers.

Aussi, l'Anses se propose de créer un groupe de travail du Conseil scientifique qui aura pour objectif premier d'identifier ces pistes et d'en construire une feuille de route jalonnée et priorisée.

Il peut s'agir, selon le cas :

- d'identifier les opportunités, pistes et moyens de sa mise en œuvre dans les différentes composantes de l'Agence : recherches et références, surveillances et vigilances, évaluation des risques, autorisation et mise sur le marché de produits réglementés ;
- d'identifier les partenariats et travaux conjoints à différents niveaux (régional, national, européen, international) ;
- d'identifier des besoins d'évolution / de grément de compétences nouvelles pour y faire face.

Au titre du mot-clé « Connaissance », peuvent être considérées aussi bien les activités des laboratoires de recherche (réalisation) et de référence que celles relatives au financement de la recherche (DRV) ou aux missions de surveillance et de vigilance de l'Agence.

Ainsi, serait examiné en quoi les laboratoires et les directions d'évaluation pourraient s'inscrire dans les projets pertinents, au niveau national ou dans les initiatives de niveau européen (H2020 ou FP9 à venir) et international afin d'explicitier les développements scientifiques du concept. Un certain nombre de

travaux dans ce sens ont déjà été engagés (ex. : HBM4EU au titre d'un monitoring global, Euromix sur la prise en compte des mélanges, ...).

Au-delà des activités menées en propre par l'Agence, sont également à considérer la contribution de la fonction de financement de la recherche (PNR-EST) ainsi que celle de la veille scientifique pour, respectivement, favoriser et identifier les avancées des communautés sur ces sujets.

Comme le met en lumière l'explicitation du concept d'exposome, l'acquisition des données (à différentes échelles de temps, d'espace) est un enjeu majeur pour en construire les fondations. Aussi, une réflexion gagnerait à être déployée sur la manière dont les composantes métiers de l'Agence travaillant à l'acquisition / exploration / traitement / diffusion de données associées aux expositions et à leurs conséquences, ceci incluant également les missions de surveillance et de vigilance qui – par les signaux qu'elles recueillent – constituent des cas d'investigation permettant de confronter le concept à l'épreuve des faits.

Au titre du mot-clé « Evaluer », qui renvoie à nos métiers d'évaluation des risques le concept d'exposome constitue à la fois un défi méthodologique et une clé d'analyse pour progresser dans l'évaluation de situations complexes. Défi méthodologique, il nécessite d'enrichir les outils d'évaluation hérités de la toxicologie et de l'infectiologie classique pour être à même de combiner avec rigueur des expositions de nature différentes (facteurs biologiques, physiques et chimiques, ou même stressors passant par des voies d'expositions différentes) pour apporter une réponse et des recommandations adaptées aux situations rencontrées, tout en identifiant les éléments expérimentaux nécessaires à les valider.

Cela passe également par des progrès en matière de connaissance, de mesure (technologies « omiques ») et d'enregistrement des expositions (notamment dans le temps et dans les différentes matrices). En termes de clé d'analyse, le concept gagnera sans doute en opérationnalité grâce au développement de méthodes avancées, dans l'évaluation de situations d'expositions complexes (ex. : sites et sols pollués, zones à cumuls d'expositions, ...).

La « combinatoire » des pistes d'exploration dans ce champ étant particulièrement vaste, il est attendu que le groupe de travail du Conseil scientifique aide à établir les priorités de sujets à engager.

L'ambition « Protéger », constitue l'intégration des actions d'évaluation et de surveillance de risques déjà mentionnées ci-dessus auxquelles viennent s'ajouter les activités de gestion de risques afférentes aux domaines des produits biocides, phytopharmaceutiques et médicaments vétérinaires. Donc, aux défis précédents, le concept d'exposome ajoute des défis complémentaires. Il est d'ailleurs à noter qu'à ce stade ce même concept n'a pas fait son apparition dans le Code de l'environnement ou dans d'autres codes législatifs traitant des mécanismes d'enregistrement ou d'autorisations d'activités à risques.

Les paradigmes de gestion des risques peuvent être substantiellement à revisiter à la lumière des chaînages (scientifiquement logiques) que met en lumière la prise en compte des expositions cumulées par nature et tout au long de la vie. Et cette intégration se répercute d'ailleurs sur l'ensemble des composantes (évaluation / surveillance / gestion) de la gouvernance des risques.

- Comment appliquer le principe de responsabilité de l'acteur socio-économique qui génère le risque lorsqu'il sollicite une autorisation des pouvoirs publics?
 - Sur quelle base de dangers doit-il ancrer sa démonstration de maîtrise des risques ?
 - Sur la base de quelle(s) limite(s) doit-il apporter la démonstration du niveau acceptable des expositions générées ?
 - Quelle mise en oeuvre de principes de type ALARA ...
- Comment appliquer le principe du pollueur / payeur ?
- Comment prendre en compte dans les mécanismes de gestion l'existence de différents modes d'exposition (vie professionnelle et personnelle) à différentes périodes de la vie exposant à des dangers d'origine anthropique ou naturelle via des vecteurs surveillés (air, eau, alimentation, matériau) de sources ?
- Quelle place faire aux comportements et aux situations individuelles qui peuvent moduler les expositions ?

Il convient d'entrée de souligner que ces questions sont d'une ampleur considérable et entrent dans des champs (éthiques, scientifiques, juridiques, ...) qui peuvent dépasser le champ de mission de l'Anses et que le travail engagé par l'Agence avec son CS à ces sujets s'attachera également à délimiter

ce qui relève *sensu stricto* du champ de compétence de l'Agence et ce qui doit être traité dans d'autres cadres et contextes.

III. Vers un GT du conseil scientifique de l'Anses

Afin de répondre aux enjeux présentés dans le paragraphe précédent, l'Agence propose de mettre en place un GT de son conseil scientifique, qui pourrait réunir au minimum quelques membres du CS intéressés par la problématique et des experts de différentes entités de l'Anses.

La discussion préalable avec le CS pourrait délimiter – a priori – les champs de missions à considérer (recherche / évaluation / vigilances / surveillance / gestion).

Le travail pourrait s'articuler en différentes étapes :

- Travail bibliographique (et de veille) permettant d'apprécier les dernières évolutions et la consolidation du concept sur le plan scientifique ;
- Auditions par le GT de différentes personnalités parmi les différentes parties prenantes (scientifiques, gestionnaires, parlementaires, ONG), permettant notamment d'appréhender la maturité et les attentes politiques par rapport au concept ;
- Identification des initiatives nationales, européennes et internationales qui contribuent à sa consolidation ;
- Identification de pistes de travail jalonnées dans les champs de missions investigués.

Le calendrier reste à préciser en fonction du mandat (périmètre) et des objectifs.

Le résultat en sera rapporté au CS puis aux COT et CA de l'Agence.

Annexe 2 Liste des projets PNR EST retenus traitant de l'exposome

Liste des projets financés par le PNR EST retenus dans l'analyse et portant sur une ou plusieurs composantes de l'exposome.

- [1] GEOCAP-PAST (EST-2013-228)
- [2] GEOCAP-BIRTH (EST-2016-161)
- [3] ZIP (EST-2017-009)
- [4] NeuroBiomecaTMS (EST-2014-77)
- [5] VITEXPENTE (EST-2021-251)
- [6] EPICAP (EST-2012-129)
- [7] Icare-Antilles (EST-2013-114),
- [8] MULTIASTHMANET (EST-2018-55)
- [9] ICARE-VADS (EST-2018-207)
- [10] HyPaxE (EST-2019-39)
- [11] EXPOSOMFPI (EST-2019-241)
- [12] PrémaBQuA (EST-2012-157)
- [13] HeLME-UV (EST-2013-205)
- [14] EMBRYORAD (RF-2018-25)
- [15] ModExPro (EST-2013-177)
- [16] TeM(i)S-ESP (EST-2011-107)
- [17] SCORISK-PRO (EST-2012-18)
- [18] EXPO-ENFANTS (RF-2019-04)
- [19] BrumiSaTerre (EST-2016-15)
- [20] SESAP (EST-2012-166)
- [21] PoDéMos (EST-2019-116)
- [22] INFLAREF (RF-2012-21)
- [23] silimmun (EST-2015-32)
- [24] BarBaPAhR (EST-2015-113)
- [25] NanOCco (EST-2019-184)
- [26] TOXI-LED (EST-2017-23)
- [27] AMeCE (EST-2015-91)
- [28] ETNA2 (EST-2015-99)
- [29] CARBATOX (EST-2017-102)
- [30] TROPHIPLAST (EST-2018-17)
- [31] POMELO (EST-2020-102)
- [32] TrEMIT (EST-2017-93)

Annexe 3 Recherches complémentaires pour la saisine Travailleurs des déchets

Matrices emplois-exposition Sumex2 réalisée par le Département santé travail de Santé Publique France (Tableau 7 et Tableau 8), en collaboration avec l'Inserm. Basée sur les données de l'enquête Sumer 2003, elles permettent de repérer les expositions professionnelles en 2003 (71 agents chimiques, 18 familles de nuisances chimiques et 3 nuisances physiques), selon le secteur d'activité (codé avec la nomenclature d'activités française NAF 2003) et/ou la profession (codée avec la nomenclature des professions et catégories socioprofessionnelles PCS 2003).

Le Tableau 9 présente les résultats obtenus pour familles de nuisances chimiques pour lesquelles l'intensité moyenne d'exposition des travailleurs de la gestion des ordures ménagères n'est ni faible, ni très faible.

Tableau 7 : Codes professions retenus en lien avec la gestion des ordures ménagères (nomenclature des professions et catégories socioprofessionnelles PCS 2003)

Nomenclature PCS 2003
387f INGÉNIEURS ET CADRES TECHNIQUES DE L'ENVIRONNEMENT
477d TECHNICIENS DE L'ENVIRONNEMENT ET DU TRAITEMENT DES POLLUTIONS
628e OUVRIERS QUALIFIES DE L'ASSAINISSEMENT ET DU TRAITEMENT DES DÉCHETS
684b OUVRIERS NON QUALIFIES DE L'ASSAINISSEMENT ET DU TRAITEMENT DES DÉCHETS
644a CONDUCTEURS DE VÉHICULE DE RAMASSAGE DES ORDURES MÉNAGÈRES

Tableau 8 : Code activité retenu en lien avec la gestion des ordures ménagères (nomenclature d'activités française NAF 2003)

Nomenclature NAF.rev1 (2003)
90.0B Enlèvement et traitement des ordures ménagères
<ul style="list-style-type: none"> ✓ le ramassage et le transport des ordures ménagères détritiques urbains et déchets industriels banals ✓ le tri et l'élimination des déchets banals par tous moyens : incinération compostage mise en décharge contrôlée enfouissement immersion ✓ la gestion des décharges des lieux de stockage des stations de transfert des déchets banals ✓ la gestion des unités d'incinération

Tableau 9 : Agents ou familles de nuisances chimiques pour lesquelles l'intensité moyenne d'exposition des travailleurs de la gestion des ordures ménagères n'est ni faible, ni très faible (Extraction Sumex2)

Libellé NAF2003					
ENLEVEMENT ET TRAITEMENT DES ORDURES MENAGERES (90.0B)					
Nomenclature PCS 2003	Ouvriers non qualifiés de l'assainissement et du traitement des déchets (684b)	Chauffeurs (64)			
Nuisance	Tensio-actifs	Tensio-actifs	Ammoniac et solutions aqueuses	Cétones autres que n-Méthyl-pyrrolidone	Poussières de bois

Libellé NAF2003	ENLEVEMENT ET TRAITEMENT DES ORDURES MENAGERES (90.0B)				
Pourcentage d'exposé	16%	9%	2%	2%	3%
Intensité moyenne d'exposition	0,31	0,21	0,23	0,26	Forte (~50% VLE)
Durée moyenne d'exposition	9,3 heures	2,6 heures	De 2 à moins de 10 heures		

Annexe 4 Intérêt de prendre en compte la co-exposition à d'autres contaminants dans l'évaluation des risques liés à l'exposition au chlordécone aux Antilles – l'exemple des organochlorés

Les mesures de gestion en cours relatives au chlordécone se focalisent sur ce composé et ciblent la façon de produire et de consommer des aliments présentant un niveau faible de chlordécone, ou visent à permettre un meilleur ciblage des individus pour lesquels il faut diminuer les expositions, voire investiguer les éventuels risques induits par ces surexpositions (saisine HAS en cours d'instruction). Or, l'exposition au chlordécone n'est qu'une composante de l'exposome chimique des populations antillaises dont les autres facettes sont encore mal connues, notamment en ce qui concerne l'exposition concomitante à d'autres contaminants pouvant avoir des cibles biologiques semblables et présenter ainsi des effets combinés.

Ici, il est proposé de s'intéresser, à titre d'exemple, aux composés organochlorés ayant des effets communs avec le chlordécone et dont la persistance dans l'environnement est une source d'exposition pour les organismes vivants, même si leurs niveaux diminuent depuis l'interdiction de leur production et de leur utilisation il y a plusieurs décennies.

A- Co-exposition de la population antillaise aux OC

La population antillaise âgée de plus de 60 ans présente des taux d'imprégnation en *p-p'* DDE élevés comparativement à d'autres populations.

Les études mesurant les niveaux d'imprégnation en PCB 153, PCB 180 et *p,p'*-DDE de la population adulte antillaise en comparaison à celles d'autres populations sont présentées dans le Tableau 10.

L'étude de Emeville et al. (2015) rapporte les concentrations plasmatiques en PCB, *p,p'*-DDE et chlordécone (CLD) dans la population masculine (entre 48 et 77 ans) de Guadeloupe. Les auteurs ont distingué les imprégnations à ces substances chez les patients atteints de cancer et chez des individus non atteints (contrôles) (Emeville et al. 2015).

Une campagne d'analyse de la contamination par les organochlorés de la population antillaise (Guadeloupe et Martinique) a été effectuée par l'InVS en 2013-2014 sur l'ensemble de la population hommes-femmes (étude Kannari (Dereumeaux and Saoudi 2018)) :

- En Guadeloupe, l'âge moyen de l'échantillonnage ($n=292$, 187 femmes+105 hommes) était de 48 ans, 63% de la population masculine recrutée était âgée de plus de 49 ans. La comparaison avec les données d'Emeville et al (2015) est difficile du fait des caractéristiques différentes (âge et sexe) des deux populations (Emeville et al. 2015).
- Pour la Martinique, seules les données de l'étude Kannari sont disponibles (Dereumeaux and Saoudi 2018).

Ces imprégnations antillaises ont été comparées aux concentrations sériques des échantillons collectés dans la population de France hexagonale en 2006-2007 par l'ENNS (Fréry et al. 2013, 13) (Tableau 10). Les résultats (moyennes géométriques) par tranche d'âge étant présentés par l'ENNS sans distinction de sexe, la comparaison n'a pu se faire qu'en considérant uniquement la population masculine.

La comparaison a été faite également au regard des valeurs des campagnes réalisées à des périodes proches aux USA et au Canada. Toutefois, les caractéristiques démographiques diffèrent également, les données rapportées par le NHANES concernant la population adulte (âge ≥ 20 ans), hommes et femmes confondus.

Tableau 10 : Synthèse des principales études mesurant les niveaux d'imprégnation (ng/g de lipides) en PCB 153, PCB 180 et *p,p'*-DDE de la population adulte antillaise en comparaison à celles d'autres populations.

	Périodes	Moyenne géométrique ng/g lipides		
		PCB153	PCB180	pp'DDE
INTERNATIONAL				
NHANES US n=1298-1378 h+f ≥ 20 ans	2003-2004	23.7 (22.3-25.1)	19.0 (17.9-20.1)	268 (217-288)
ECMS Canada n=281 hommes 40-59 ans n=280 hommes 60-79 ans	2007-2009	23 (20-27) 47 (41-54)	22 (19-26) 47 (41-53)	145 (117-179) 258 (212-313)
FRANCE HEXAGONALE				
ENNS (Fréry et al. 2013) n=386 h+f 18-74 ans n=267 h+f 40-74 ans n=254 femmes n=132 hommes n=119 h+f 18-39 ans n=190 h+f 40-59 ans n=77 h+f 60-74 ans	2006-2007	113 164 121 105 64 149 202	94 140 91 97 51 129 168	118 154 152 89 78 143 182
GUADELOUPE				
Karuprostate (Emeville et al. 2015) n= 655 hommes 48-77 ans	2004-2007	134^c (750 ng/L)	115^c (640 ng/L)	320^c (1770 ng/L)
Kannari (Dereumeaux and Saoudi 2018) n=292 h+f 19-88 ans n=187 femmes n=105 hommes n=60 h+f 19-39 ans n=142 h+f 40-59 ans n=90 h+f 60-88 ans	2013-2014	31 19 28 10 36 99	22 31 33 5 28 85	121 141 97 46 135 304
MARTINIQUE				
Kannari (Dereumeaux and Saoudi 2018) n=450 h+f 19-88 ans n=272 femmes n=178 hommes n=73 h+f 19-39 ans n=215 h+f 40-59 ans n=162 h+f 60-88 ans	2013-2014	44 42 46 14 51 107	31 28 35 7 41 91	81 102 60 27 83 217

h : hommes; f : femmes; c: calculé à partir des concentrations en µg/L en utilisant les données d'Emeville et al 2015

Quels que soient les composés étudiés (tous bio-accumulables) ou les populations étudiées, une tendance à l'augmentation des concentrations avec l'âge est constamment observée.

En ce qui concerne les PCB (153 et 180) :

- Les imprégnations mesurées chez des hommes âgés de plus de 48 ans en Guadeloupe entre 2004 et 2007 (134 ng/g de lip. pour le PCB 153 et 115 ng/g de lip. pour le PCB 180) sont supérieures à celles mesurées à une période proche (2007-2009) sur une population semblable (hommes de plus de 40 ans : entre 23 et 37 ng/g de lip. pour le PCB 153 et entre 22 et 47 ng/g de lip. pour le PCB 180) au Canada. Par contre, ces niveaux apparaissent équivalents ou légèrement plus faibles que ceux mesurés, chez une population mixte âgée de plus de 40 ans, en France hexagonale à la même période (entre 149 et 202 ng/g de lip. pour le PCB 153 et entre 129 et 168 ng/g de lip. pour le PCB 180).
- Les mesures d'imprégnation plus récentes observées en Guadeloupe (2013-2014) chez les hommes et les femmes âgés de plus de 40 ans (entre 36 et 99 ng/g de lip. pour le PCB 153 et entre 28 et 85 ng/g de lip. pour le PCB 180) mettent en évidence une baisse de ces imprégnations entre 2004 et 2014.
- La comparaison des niveaux d'imprégnation mesurés en Guadeloupe ou en Martinique en 2013-2014 avec les imprégnations rapportées en France hexagonale (2006-2007), plus délicate car se rapportant à des périodes d'étude différentes, montre néanmoins une tendance à la décroissance en métropole comme aux Antilles (Figure 34 et Figure 35).

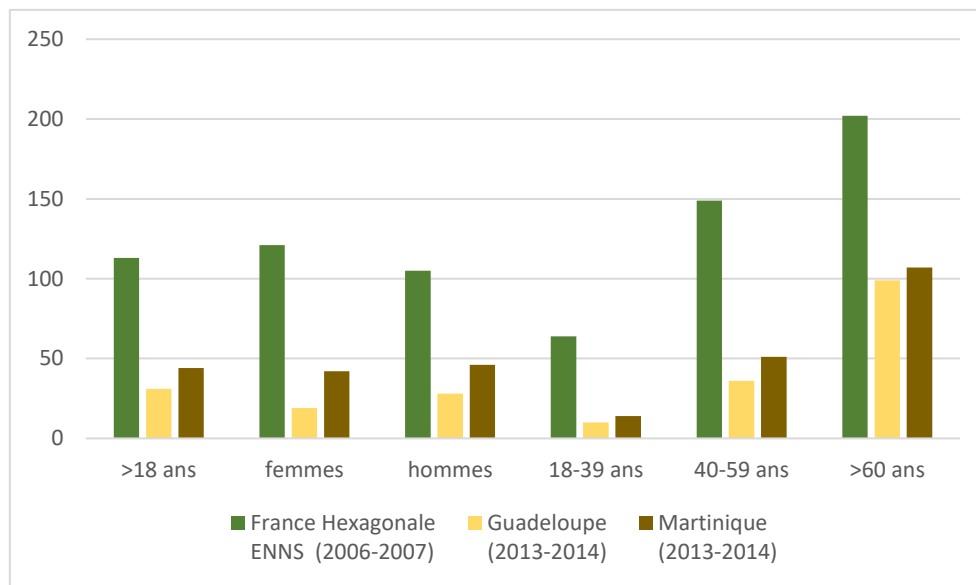


Figure 34 : Niveaux d'imprégnations en PCB 153 aux Antilles et en France hexagonale des adultes de plus de 18 ans (en ng/g de lipides)

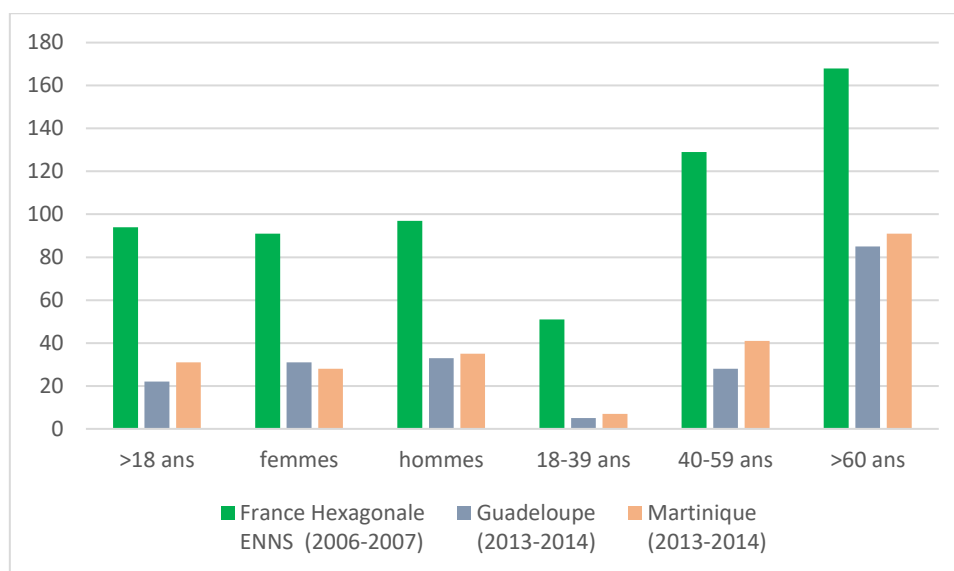


Figure 35 : Niveaux d'imprégnations en PCB 180 aux Antilles et en France hexagonale des adultes de plus de 18 ans (en ng/g de lipides)

En ce qui concerne le $p-p'$ DDE :

- Les niveaux moyens mesurés en 2004-2007 en Guadeloupe chez une population masculine âgée de plus de 48 ans (320 ng/g de lip.) sont supérieurs à ceux rapportés pour une population équivalente et contemporaine au Canada (entre 145 et 258 ng/g de lip.). De même, ils sont supérieurs à ceux rapportés en France hexagonale à la même période (hommes et femmes de plus de 40 ans : entre 143 et 182 ng/g de lip.).
- Les imprégnations récentes mesurées en 2013-2014 témoignent d'un niveau élevé pour les adultes âgés de plus de 60 ans (304 ng/g de lip. en Guadeloupe et 217 ng/g de lip. en Martinique) (Figure 36). En analysant plus précisément la distribution de ces imprégnations (Tableau 11 et Figure 37), il apparaît une différence nettement plus marquée dans les forts percentiles, notamment en Guadeloupe. Ainsi les niveaux observés en Guadeloupe (2013-2014) et exprimés en ng/g lipides⁷⁷ sont entre 1,85 (au P50) et 3 fois (au P95) supérieurs à ceux observés en France hexagonale (2006-2007).
- L'imprégnation par le $p-p'$ DDE est systématiquement plus élevée chez les femmes que chez les hommes (Figure 36).

⁷⁷ exprimés en ng/l, les niveaux sont entre 1,6 (au P50) et 2,3 (au P95) supérieurs à ceux observés en France Hexagonale (2006-2007).

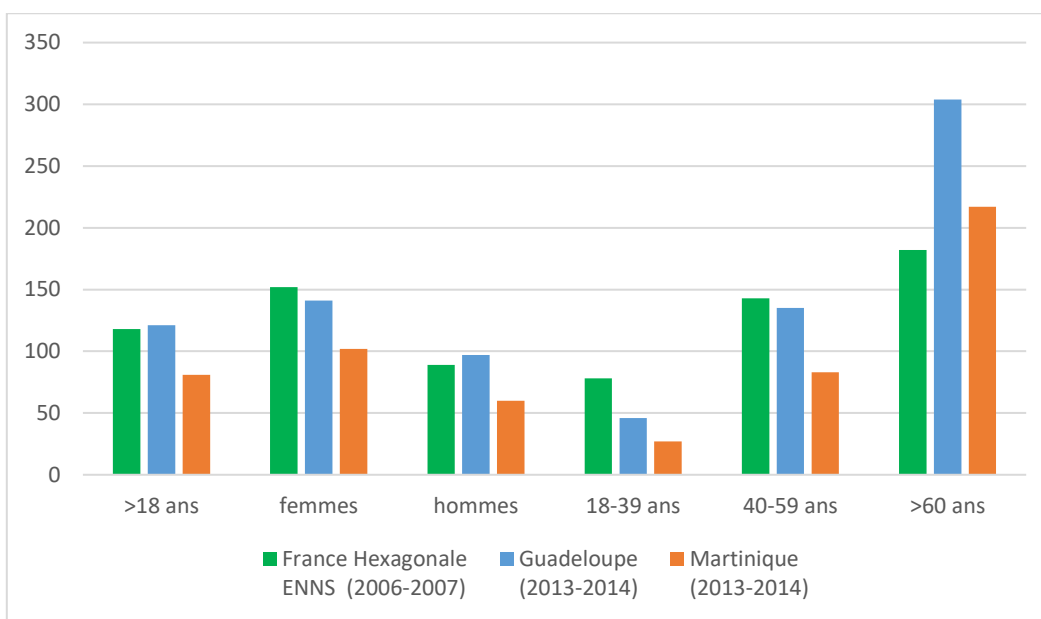


Figure 36 : Niveaux d'imprégnations en p,p'-DDE aux Antilles et en France hexagonale des adultes de plus de 18 ans (en ng/g de lipides)

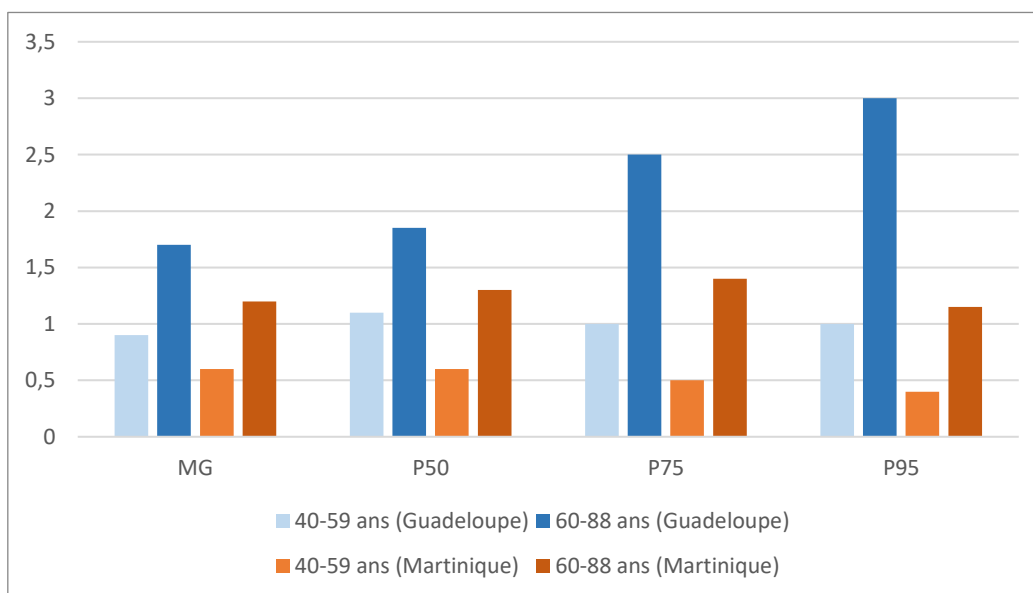


Figure 37 : Ratio des imprégnations en p,p'-DDE chez les individus de plus de 40 ans entre la Guadeloupe et la Martinique et la France Hexagonale (ng/g de lipides)

Tableau 11 : Distribution des concentrations d'imprégnation par le p,p'-DDE en Guadeloupe /Etude KANNARI 2013-2014 et en Métropole/ENNS 2006-2007. Ratio des concentrations d'imprégnation pour les tranches d'âge 40-59 et > 60 ans

p,p'-DDE	MG		P50		P75		P95	
	ng/g lip	ng/L	ng/g lip	ng/L	ng/g lip	ng/L	ng/g lip	ng/L
Guadeloupe 2013-2014 KANNARI								
N=292 h+f	121	646	104	570	336	1935	1533	7205
40-59 ans	135	750	133	699	268	1594	986	4902
60-88 ans	304	1712	336	1879	696	3910	2369	12309

∑ femmes	141	761	148	772	442	2437	1626	8278
∑ hommes	97	516	77	445	248	1339	1106	5298
Martinique 2013-2014 KANNARI								
N=450 h+f	81	440	83	427	203	1121	596	3312
40-59 ans	83	451	80	466	138	744	344	1866
60-88 ans	217	1268	236	1438	400	2322	919	5609
∑ femmes	102	556	100	546	229	1390	761	4203
∑ hommes	60	328	63	320	154	819	397	2259
Métropole 2006-2007 ENNS								
N= 386 h+f	118	760	104	699	214	1411	729	4932
40-59 ans	143	985	125	888	270	1791	922	5676
60-88 ans	182	1254	181	1177	280	1987	790	5318
∑ femmes	152	1003	146	899	281	2066	790	5564
∑ hommes	89	560	86	558	144	924	657	3825
Ratio [Guadeloupe]/[Métropole]								
40-59 ans	0,9	0,8	1,1	0,8	1	0,9	1	0,86
60-88 ans	1,7	1,4	1,85	1,6	2,5	2	3	2,3
Ratio [Martinique]/[Métropole]								
40-59 ans	0,6	0,5	0,6	0,5	0,5	0,4	0,4	0,3
60-88 ans	1,2	1,0	1,3	1,2	1,4	1,2	1,15	1,0

Ces données sont en faveur d'une possible spécificité antillaise en ce qui concerne des niveaux élevés d'imprégnation au $p-p'$ DDE chez les individus âgés de plus de 60 ans, notamment en Guadeloupe. En effet, les niveaux d'imprégnation rapportés en 2006-2007 puis en 2013-2014 sont toujours plus élevés que pour les autres classes d'âge et sont supérieurs à ceux rapportés en France hexagonale en 2006-2007 (sans compter sur la baisse possible des niveaux d'imprégnation en Métropole depuis 2006-2007).

B- Quelles sources des OC (DDE et PCB) ?

Bien que nous ne disposions d'aucune donnée précise concernant les sources d'exposition aux PCB et au DDT aux Antilles, plusieurs rapports (Anses 2011a; Fréry et al. 2013; Weitekamp et al. 2021) montrent que depuis l'interdiction de ces substances, c'est l'alimentation qui constitue sur tous les territoires étudiés la principale source d'exposition de la population générale. Selon l'InVS (Fréry et al. 2013), en France métropolitaine, plus de 90% de l'exposition totale aux PCB a une origine alimentaire et chez l'adulte, plus de 50% de l'exposition alimentaire aux PCB est apportée par les produits de la pêche (poissons d'eau douce, d'eau de mer et fruits de mer). Ce même rapport indique qu'actuellement, la principale voie d'exposition au DDT et à ses produits de transformation dans l'environnement (DDE et

DDD) est alimentaire. Les plus fortes teneurs moyennes estimées de résidus de DDT concernent le lait, le groupe ultra-frais laitier, les œufs et dérivés et les produits de la mer (Anses 2011a). Hormis l'origine alimentaire, une possible source d'exposition au DDT pourrait résulter de l'utilisation relativement récente de dicofol dans le domaine agricole. En effet, le dicofol en association avec le tétradifon, a été utilisé en Martinique et en Guadeloupe jusqu'en 2008, en traitement de la partie aérienne des bananiers pour lutter contre les acariens (Gentil et al. 2018). Selon les sites de production, le dicofol pouvait contenir jusqu'à 25% de DDT (Qiu et al. 2005).

C- Effets des organochlorés observés sur les populations résidant aux Antilles

Les études épidémiologiques conduites ces dernières années sur la population antillaise ont permis de mettre en évidence un certain nombre d'effets sur la santé des individus exposés aux composés organochlorés.

1- *p,p'*-DDE, PCB et cancer de la prostate

Emeville et al (2015) ont identifié une association significative entre les concentrations plasmatiques de *p,p'*-DDE et le cancer de la prostate (PCa) en Guadeloupe, et ce sur la même population masculine que Multigner et al (2010), en termes d'âge - plus de 45 ans -, et d'effectifs. L'association était significative pour des teneurs plasmatiques de *p,p'*-DDE ≥ 5.19 $\mu\text{g/L}$ (5^{ème} quintile par rapport au 1^{er} quintile <0.79 $\mu\text{g/L}$) avec un Odds ratio (OR) du même ordre de grandeur que celui du chlordécone (Tableau 12).

Tableau 12 : Risque de cancer de la prostate en Guadeloupe liée à l'exposition au Chlordécone et/ou au DDE : odd ratio (OR) et intervalle de confiance à 95% (95%CI) dans Multigner et al (2010) et Emeville et al (2015)

OR (95% CI)						
	Multigner et al 2010 DDE et PCB non pris en compte	Modèle non ajusté par rapport aux autres organochlorés	Emeville et al 2015			
			Ajustement du modèle à			
			DDE	PCB153	DDE + PCB153	PCB 153 + chlordécone
Chlordécone						
$\geq 0,96$ $\mu\text{g/L}^a$	1,77 (1,21 - 2,58)					
$\geq 1,03$ $\mu\text{g/L}^b$		1,65 (1,09 – 2,48) ^d	1,64 (1,09 – 2,47) ^d	1,70 (1,12- 2,56) ^d	non calculé	
<i>p,p'</i>-DDE						
$\geq 5,19$ $\mu\text{g/L}^c$				1,53 (1,02 – 2,30) ^f 1,73 (1,08-2,78) ^e		1,51 (1,01 – 2,27) ^f

^a 3ème tertile (LD 0.25 $\mu\text{g/L}$) ; ^b 5ème quintile (LD 0.06 $\mu\text{g/L}$) ; ^c 5ème quintile

^d adjusted for age, waist-to-hip-ratio, PSA screening history, and total plasma lipid concentrations. Missing values were imputed using a multiple imputation by chained equation (MICE) approach in five data sets;

^e adjusted for age, waist-to-hip ratio, type 2 diabetes, alcohol, total plasma lipid concentration and PCB153. Missing values were imputed using a multiple imputation by chained equation (MICE) approach in five data sets.

^f adjusted for age, waist-to-hip ratio, type 2 diabetes, alcohol, total plasma lipid concentration, PCB153 and restricted to control and cases with complete datasets

L'association PCa-PCB 153 n'était pas significative (le PCB 153 est l'indicateur des PCB utilisé dans l'analyse).

L'étude Emeville et al (2015) a été rapportée par l'IARC (2018) dans la monographie N°113 relative à l'évaluation du potentiel cancérigène du DDT⁷⁸ et ses métabolites (Emeville et al. 2015; IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans 2018); l'IARC a souligné que cette étude épidémiologique est à ce jour, l'étude cas-témoins la plus importante sur le DDE et le cancer de la prostate basée sur des mesures biologiques d'exposition.

L'imprégnation par le *p,p'*-DDE est un facteur de risque du cancer de la prostate en Guadeloupe.

2- *p,p'*-DDE, PCB et toxicité neurodéveloppementale

Les études réalisées par les équipes de L. Multigner et S. Cordier, dans le cadre de la cohorte TIMOUN mère-enfant en Guadeloupe, ont mesuré les concentrations de *p,p'*-DDE et de PCB 153 parallèlement à celles de chlordécone dans le cordon ombilical dans les études portant sur la santé de l'enfant (effets cognitifs, moteurs et comportementaux, croissance infantile et fonctionnement thyroïdien de la population infantile). D'autres éléments connus comme facteurs de risque (mercure, plomb) ou comme facteurs bénéfiques (sélénium, acide docosahexaénoïque [DHA]) du neurodéveloppement ont été également pris en compte. Les mesures ont été effectuées dans le sang du cordon ombilical (plasma ou sang total), pour refléter la contamination prénatale. La contamination postnatale n'a été mesurée que pour le chlordécone, dans le lait maternel collecté à 3 mois après l'accouchement. La diminution significative et sexe-dépendante de la thyroxine associée à l'exposition prénatale au *p,p'*-DDE témoigne de son impact sur le fonctionnement thyroïdien. Compte tenu du rôle de la fonction thyroïdienne dans le neurodéveloppement, la contamination par le *p,p'*-DDE est susceptible d'affecter la population infantile au même titre que le chlordécone.

Avec l'immunotoxicité, la toxicité neurodéveloppementale des PCB est d'ailleurs l'un des deux critères retenus pour établir les valeurs guides des PCB par l'OMS (Faroon et al. 2003) ou l'AFSSA en 2007 (Anses 2007a). Dans le cas des PCB, de nombreuses études épidémiologiques rapportent une diminution des performances cognitives, déficit moteur et psychomoteur, associée à une exposition pré et postnatale (Tilson, Jacobson, and Rogan 1990; Jacobson and Jacobson 1996; Trnovec et al. 2008; Lynch et al. 2012), mais toutes ne sont pas convergentes.

Le *p,p'*-DDE présente un profil toxicologique proche de celui du chlordécone. En effet, les effets les plus significatifs du DDT et du DDE ont été observés sur le développement neurocognitif et comportemental, pouvant persister dans l'enfance (Eskenazi et al. 2006; Ribas-Fitó et al. 2006; Torres-Sánchez et al. 2007; van den Berg et al. 2017).

Le DDT, DDE et les PCB figurent quasi systématiquement dans le cocktail des organochlorés des milieux contaminés et ont été incriminés simultanément comme facteurs étiologiques des troubles neurologiques (Rogan et al. 1986; 1987). Cela implique de les traiter comme des facteurs de confusion dans l'analyse des associations, mais cela n'est pas toujours fait.

⁷⁸ Le DDT a été classé dans le groupe 2A, cancérigène probable pour l'humain; avec une évidence suffisante de la cancérigénicité chez l'animal, pour le DDT et pour le *p,p'*-DDE.

Négliger l'effet de l'un ou l'autre de ces contaminants peut biaiser les résultats et les interprétations⁷⁹ et pourrait **conduire à rendre les mesures de gestion éventuelles inappropriées.**

L'imprégnation par le *p,p'*-DDE et les PCB est susceptible d'affecter la population infantile au même titre que le chlordécone.

D- Autres effets des organochlorés rapportés plus généralement chez l'animal et l'humain

Les organochlorés souvent rencontrés dans les études d'imprégnation incluent le *p,p'*-DDE (métabolite actif du DDT), les PCB, l'hexachlorobenzène (HCB), le β -HCH (produit de dégradation ou de contamination du lindane ou γ -HCH). Leur toxicité chez l'animal et l'humain a fait l'objet de synthèses par l'ATSDR (US Agency for Toxic Substances and Disease Registry 2019; 2000; 2015; 2005; 2020), l'OMS (WHO/IPCS 1984; 1991; 1997; Faroon et al. 2003; World Health Organization 2011) et l'IARC qui a réévalué la cancérogénicité des PCB en 2016, et celle du DDT/DDE/DDD et du lindane en 2018 (IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans 2016; 2018).

De par leur lipophilie, ces organochlorés traversent la barrière placentaire et passent dans le lait maternel ; leur temps de demi-vie de plusieurs années chez l'humain, chlordécone excepté, favorise leur bioaccumulation et leur toxicité à long terme.

L'analyse qualitative de leur toxicité montre un profil toxicologique commun : hépatotoxicité, neurotoxicité et toxicité neurodéveloppementale, reprotoxicité et perturbations endocriniennes (Tableau 13).

⁷⁹ L'exemple typique est celui des déficits auditifs chez l'enfant et l'adolescent consécutifs à l'exposition à des neurotoxiques pendant le développement ; ces troubles ont été attribués longtemps aux seuls PCB (Crofton et al. 2000; Trnovec et al. 2008), jusqu'à ce que Sisto et al 2015 démontrent que d'autres organochlorés étaient aussi en cause, notamment le *p,p'*-DDE, le *p,p'*-DDT, l'isomère β de l'hexachlorocyclohexane (β -HCH), l'hexachlorobenzène, tous corrélés au PCB153 (Sisto et al. 2015).

Tableau 13 : Propriétés toxicologiques communes aux organochlorés Chlordécone, *p,p'*-DDE, PCB, HCB et Lindane

Toxicité	CLD	<i>p,p'</i> -DDE	PCB	HCB	Lindane (γ -HCH)
		ATSDR 2004	ATSDR 2004	ATSDR 2004	ATSDR 2005
Temps $\frac{1}{2}$ vie	63-165 j	6,9 ans ^a	3-9 ans (7-14) ^b 3-10 ans (travail) ^c		1-25 j ^d 7 ans β -HCH
Néphrotoxicité	x				x
Hépatotoxicité	x	x	x	x	x
Immunosuppression		x	x	x	x
Altérations des hormones thyroïdiennes		x	x	x	
Reprotoxicité	x	x	x	x	x
Neurotoxicité	x	x	x	x	x
Neurodéveloppement	x Timoun	x EPA 2004, Timoun	x		
Foetotoxicité					
Malformations		x	x	x	x (animal)
Classification IARC	2B 1987	2A (DDT) 2018	1 2016	2B 2001	1 2018
Perturbateur endocrinien	Liaison ER α , ER β	Antiandrogénique	Oestrogénique ou Antioestrogénique selon les congénères*		Antiandrogénique Antioestrogénique
Autres					Hématotoxicité

^a(Ritter et al. 2009) ; ^b(Grandjean et al. 2008) ; ^c(Shirai and Kissel 1996) ; ^d(US Agency for Toxic Substances and Disease Registry 1994) ; *en plus des altérations des activités thyroïdiennes par certains métabolites des PCB

Les mécanismes des perturbations endocriniennes par les substances retrouvées aux côtés du chlordécone diffèrent selon les composés.

- **Le DDT et ses métabolites** induisent la prolifération des cellules estrogéno-dépendantes (Soto et al. 1995); si l'*o,p'*-DDT, est un agoniste faible des récepteurs aux estrogènes ER α et ER β (Kuiper et al. 1998), l'*o,p'*-DDT, le *p,p'*-DDT et surtout le *p,p'*-DDE sont des antagonistes du récepteur aux androgènes, le *p,p'*-DDE étant le plus puissant antiandrogène d'entre eux (Kelce et al. 1995; 1997).

Au niveau thyroïdien, une relation inverse significative a été notée entre les concentrations de DDE et les taux d'hormones thyroïdiennes dans le sang du cordon ombilical, dans plusieurs études de cohortes mères-enfants, en Chine (Luo et al. 2017) et en Europe (Maervoet et al. 2007; Krönke et al. 2022).

L'imprégnation par le *p,p'*-DDE a été significativement associée à une augmentation de l'incidence du *diabète* (T2D) (Turyk et al. 2009; Cox et al. 2007; Everett et al. 2007). L'exposition prénatale a été associée à l'obésité infantile dans douze études prospectives (Vrijheid et al. 2016), avec des effets sexe-dépendant significatifs chez les garçons, par rapport aux filles (Warner et al. 2014).

- **L'activité endocrinienne des PCB** sur les hormones sexuelles stéroïdiennes est plus complexe, car leur activité antiestrogénique ou antiandrogénique dépend du degré de chloration des congénères, de la position des chlores dans la structure, et aussi de l'activité de leurs métabolites (Bonefeld-Jørgensen et al. 2001) : les congénères hautement chlorés sont des antioestrogènes et leurs métabolites hydroxylés sont plus actifs que le composé parent. Par contre les PCB faiblement chlorés et leurs métabolites hydroxylés sont généralement estrogéniques, Il est donc difficile de prédire le bilan d'activité d'un cocktail d'imprégnation par les PCB compte tenu de la variété et la diversité de ces contaminants. A noter que Goncharov et al (2010) ont mis en évidence une diminution des taux de testostérone de la population masculine des autochtones Américains (Mohawk), associée significativement à quatre congénères (PCB 74, 99, 153, 206) et 4 groupes de congénères (mono/di/tri et tétra chlorés ortho), ce qui soutient les assertions précédentes (Goncharov et al. 2010).

La thyroïde est l'organe cible des PCB après le foie. Ceux-ci interfèrent à différents niveaux de la fonction thyroïdienne : liaison au récepteur thyroïdien (agonistes), compétition avec les hormones thyroïdiennes pour les protéines de transport jusqu'aux tissus cibles, diminution des taux d'hormones thyroïdiennes (Krönke et al. 2022). Ces effets sur le fonctionnement thyroïdien peuvent être à l'origine de déficits cognitifs, moteurs ou psychomoteurs enregistrés lors d'exposition in utero et/ou post-natale mentionnés à la section « 2-*p,p'*-DDE, PCB et toxicité neurodéveloppementale » (Tilson, Jacobson, and Rogan 1990; Jacobson and Jacobson 1996; Trnovec et al. 2008; Lynch et al. 2012).

Des *troubles cardiovasculaires* se traduisant par une augmentation de l'incidence de l'*hypertension* ont été mis en évidence dans la population d'Anniston (Alabama, US) exposée de longue date à une pollution industrielle par les PCB (Goncharov et al. 2010). Les études épidémiologiques permettent maintenant d'incriminer l'exposition aux POP, notamment aux PCB, comme facteur de risque d'hypertension, du diabète et de l'obésité, ces pathologies résultant de la genèse et de la progression des troubles cardiovasculaires (Perkins et al. 2016).

Nombreux sont les cas de diabète gestationnel (Vafeiadi et al. 2017) et d'obésité infantile (Tang-Péronard et al. 2014; Lignell et al. 2013; Dallaire et al. 2014) mis au compte de l'exposition aux PCB.

Les effets sur le neurodéveloppement, cognitifs et comportementaux, pouvant persister dans l'enfance, du ***p,p'*-DDE et des PCB** expliquent que la population des femmes en âge de procréer et la population infantile soient considérées comme des cibles de leur toxicité (Eskenazi et al. 2009; World Health Organization 2011). Par ailleurs, l'implication d'une exposition prénatale au DDE et aux PCB dans l'obésité infantile demanderait à être explorée aux Antilles.

Plus largement, l'implication de ces organochlorés comme facteurs d'hypertension, diabète T2D et obésité dans la population générale adulte mériterait d'être étudiée.

E- Effets combinés du chlordécone et autres OC

Il n'existe actuellement aucune donnée sur les interactions éventuelles entre le CLD et les autres OC en termes de risque sanitaire alors même que comme présenté dans le Tableau 13, le CLD et les autres OC présentent des effets et cibles toxicologiques communs.

F – Conclusions sur la co-exposition aux organochlorés aux Antilles et ses effets sur la santé

Si les données existantes, en particulier celles sur la contamination des aliments, sont aujourd'hui insuffisantes pour mener une évaluation quantitative des risques liés à l'exposition aux autres OC, elles convergent vers l'intérêt de les considérer au même titre que le CLD. En effet, les éléments bibliographiques présentés précédemment illustrent le fait que la co-exposition des populations antillaises aux polluants organiques persistants, notamment aux PCB et DDE, pose des questions sanitaires relatives au risque combiné de syndrome métabolique aux conséquences multiples, de risques neurodéveloppementaux dans la population infantile, et de cancer de la prostate dans la population masculine, associé à une exposition au chlordécone.

G- Conclusion sur la nécessité de considérer d'autres contaminants dans l'évaluation des risques liés à l'exposition au chlordécone

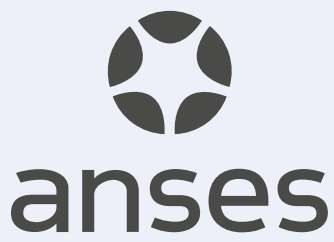
L'exemple des organochlorés dans le contexte d'une contamination persistante au chlordécone aux Antilles, montre la nécessité d'élargir l'évaluation des risques liés au CLD, à d'autres contaminants environnementaux.

Comme les organochlorés, d'autres contaminants présents dans l'environnement antillais comme par exemple les HAP, les dioxines et furanes, l'hexachlorobenzène, le pentachlorobenzène et le DDE sont susceptibles d'interagir avec le chlordécone sur plusieurs « outcomes » de santé, ou de cumuler leurs effets. Leur identification est nécessaire pour évaluer de façon plus globale les risques et mieux adapter les mesures de gestion.

Le GT Exposome estime qu'il est nécessaire d'élargir le champ d'investigation de l'exposition à des contaminants chimiques d'intérêt aux Antilles, au-delà du seul chlordécone. Dans le champ alimentaire, cela nécessite de réaliser une étude de l'Alimentation Totale aux Antilles, couplée à une étude de biosurveillance. La prochaine étude de biosurveillance (Kannari 2) constitue une opportunité de conduire une telle étude intégrée pour actualiser et recueillir des données d'imprégnation sur d'autres contaminants d'intérêt et mieux documenter leurs sources d'origine alimentaire.

Le suivi de l'imprégnation par les organochlorés doit concerner l'ensemble de la population et ne pas se limiter à la tranche des adultes fortement contaminés par le chlordécone, avec le risque de négliger des pathologies métaboliques de long terme et multigénérationnelles, pouvant impacter la population infantile, celle des femmes en âge de procréer, et la population en général (Gore et al. 2015).

L'intérêt de la biosurveillance des populations humaines (par exemple HBM4EU) développé en Europe est indiscutable (Ganzleben et al. 2017), comme son application aux départements d'Outre-mer (DROM) et aux régions ultrapériphériques de l'Union européenne. C'est même une condition nécessaire pour renforcer la politique de prévention et de gestion sanitaire liée au chlordécone.



AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ SANITAIRE
de l'alimentation, de l'environnement et du travail

14 rue Pierre et Marie Curie 94701 Maisons-Alfort Cedex
Tél : 01 42 76 40 40
www.anses.fr — @Anses_fr