

Avis du comité scientifique de l'ASN relatif aux effets sanitaires résultant d'expositions combinées à des polluants chimiques et des radionucléides

ANNEXE Rapport du sous-comité *ad hoc*

1. Objectifs

Dans sa lettre de mission du 21 février 2023, l'ASN a mandaté son comité scientifique (CS) pour dresser un état de l'art et identifier les besoins de travaux de recherche sur les effets sanitaires résultant d'expositions combinées aux substances chimiques et aux radionucléides présents dans les rejets des installations nucléaires en fonctionnement normal, en vue de mieux évaluer les risques pour l'Homme et l'environnement. Les effets résultant d'expositions combinées sont, dans la suite du document, dénommés effets cocktail.

Pour l'ASN, les enjeux sur cette question sont :

- de fournir des éléments de réponse aux associations et riverains d'installations nucléaires qui sont de plus en plus préoccupés par les risques sanitaires encourus à la suite d'expositions à des mélanges de substances de toxiques chimiques et radiologiques. En effet, il est actuellement difficile d'apporter des réponses simples car les connaissances sur les combinaisons de ces mélanges et de leurs effets sanitaires sont encore trop faibles ;
- d'identifier, si justifié, des pistes qui limiteraient les effets nocifs des rejets sur la population et sur l'environnement.

En France, toutes les installations nucléaires (cycle du combustible, Centres Nucléaires de Production d'Électricité (CNPE), recherche, etc.) ont des autorisations, délivrées par l'ASN, de rejets dans l'environnement de substances radioactives (principalement ^3H , ^{14}C , produits de fission et d'activations tels que césium, cobalt, iodes) et chimiques (par exemple : hydrazine, acide borique, morpholine). Ces autorisations de rejets sont basées sur des études d'impacts qui permettent d'évaluer les risques pour l'Homme et l'environnement des substances chimiques et des radionucléides rejetés. Toutefois, ces études d'impacts, menées de façon séparées, n'évaluent pas les risques d'expositions combinées qui peuvent induire des effets additifs, synergiques entraînant un risque supérieur à celui des substances prises individuellement ou, à l'inverse, antagonistes. A noter que les substances rejetées sont comptabilisées et que la radioactivité dans l'environnement fait l'objet d'une surveillance par les exploitants, l'IRSN, des services de l'état, des ONG, etc. ; le Réseau National de Mesures de la radioactivité de l'environnement centralise l'ensemble des données de surveillance de la radioactivité de l'environnement en France, avec une procédure d'agrément pour garantir leur qualité.

L'ASN a également sollicité son comité scientifique afin d'évaluer les possibilités de travailler à une méthode qui intégrerait les effets des toxiques chimiques et ceux des rayonnements ionisants en un système unifié de gestion des risques, avec en particulier la recherche d'un indicateur d'impact sanitaire global. En effet, la gestion des risques sanitaires est très différente selon la nature de l'origine du risque, rayonnements ionisants ou substances chimiques.

2. Méthodologie de l'étude

Le comité scientifique a constitué pour cette étude un sous-comité dédié, composé de trois de ses membres. Ce sous-comité s'est adjoint un expert en radioprotection et a bénéficié du soutien actif du secrétaire technique du CS.

L'investigation du sous-comité a été d'emblée placée dans un contexte de fonctionnement normal des installations, et non dans un contexte de post-accident nucléaire ; en effet, cela correspond à la lettre de mission de l'ASN et c'est ce qui préoccupe au quotidien les riverains et la population générale. Il s'agit donc d'expositions chroniques à des faibles doses, durant la vie entière et même pendant la période de gestation, puisqu'une exposition *in utero* peut entraîner des pathologies postnatales.

De plus, en raison de la complexité de l'étude (grande diversité des installations nucléaires et donc des rejets chimiques et radioactifs), elle a été limitée aux rejets liquides (principal mode de rejets des substances chimiques)

d'une installation représentative (des variations sont observées selon le palier, la composition de certains matériaux...) d'un CNPE installé le long d'une rivière ou d'un fleuve, avec tours aéroréfrigérantes.

De même, dans un souci de simplification, il a été convenu de se limiter aux conséquences sanitaires potentielles d'une exposition interne par ingestion chez l'Homme et d'établir deux premières listes de polluants d'intérêt car majoritairement présents dans les rejets des installations et/ou présentant une toxicité élevée :

- radionucléides : ^3H , ^{14}C , ^{137}Cs , ^{60}Co , iodes et $^{110\text{m}}\text{Ag}$;
- substances chimiques : hydrazine, acide borique, morpholine et son produit de dégradation n-nitrosomorpholine, éthanolamine.

Entre 2023 et 2024, le sous-comité a évalué l'état des connaissances sur les effets sanitaires des mélanges de toxiques chimiques et radiologiques, en rencontrant les acteurs de la recherche suivants (par ordre alphabétique) : Andra, Anses, CEA, CEPN, EDF, Ineris, IRSN sur les aspects épidémiologiques ainsi qu'environnementaux, Santé publique France, ainsi que deux toxicologues de renom : Robert Barouki, Professeur et praticien hospitalier, Directeur de l'unité Inserm 1124 à l'Université Paris Cité et chef du Service de Biochimie Métabolique et Protéomique à l'Hôpital Necker Enfants Malades, et Yves Lévi, Professeur à la faculté de Pharmacie de l'Université Paris Sud, membre de l'Académie nationale de Pharmacie et membre correspondant de l'Académie nationale de Médecine.

Le sous-comité a également rencontré des membres de l'Anccli pour échanger sur les attentes des riverains d'installations nucléaires.

Avant chaque réunion, un document précisant le contexte de l'étude et les principaux questionnements du CS, en adaptant la formulation, avait été envoyé à nos interlocuteurs :

- Quels effets sanitaires doivent être pris en compte ?
- Quels sont les radionucléides d'intérêt ?
- Quels sont les polluants chimiques d'intérêt ?
- Quelles approches méthodologiques sont applicables ?
- Quelles équipes de recherche pourraient s'impliquer ?
- Quel est votre point de vue sur la possibilité d'un indicateur sanitaire global, intégrant toxicités chimique et radioactive ? Travaillez-vous sur l'identification d'une telle grandeur ?

Ces entretiens scientifiques, et dans certains cas les échanges ultérieurs, se sont révélés pour l'essentiel très constructifs.

Le sous-comité a également effectué un bilan bibliographique assez large, sans prétendre à être exhaustif.

Diverses réunions de débriefing ont été organisées.

3. **Résultats de l'étude du comité scientifique**

3.1. **Effets cocktail**

3.1.1. Contexte général

La recherche sur les effets sanitaires des mélanges de toxiques progresse au niveau national et international depuis plusieurs années.

Cette préoccupation croissante sur les effets combinés est motivée par la description de contextes de multi-pollutions dans différentes situations chez l'Homme, ce qui a conduit au concept « d'exposome » introduit en 2005 (Wild C. P., 2005) ; cette notion a ensuite été précisée par Wild C.P. (2012) (les rayonnements sont mentionnés) et plusieurs autres contributions. En 2022, l'exposome est défini, par le GT Exposome de l'Anses, comme étant « 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'importance de cette notion d'exposome augmente, mais il est difficile de reconstituer la totalité des expositions pour un groupe d'individus,

d'autant plus que leur nombre est élevé. Toutefois, illustrant l'importance de ce concept, l'Anses a publié en 2022 un rapport d'expertise pluraliste sur l'« Intégration de l'exposome dans les activités de l'Anses ».

Dans le domaine de la toxicologie chimique, des études ont été menées sur les effets sanitaires induits par des expositions à de multiples polluants chimiques. Il a été montré en particulier qu'un mélange de toxiques chimiques pouvait induire des effets différents que ceux observés par l'addition des effets de chacun des toxiques chimiques pris isolément (par exemple : Crépet *et al.*, 2013 ; Carvalho *et al.*, 2014).

En outre, Cedergreen (2014), qui a effectué une revue de plusieurs publications, a conclu que l'additivité était le cas le plus fréquent et que des effets synergiques étaient rares et observés le plus souvent à concentrations élevées. Martin O. *et al.* (2021), qui ont analysé de très nombreux résultats publiés sur une période de 10 ans, ont conclu que, dans la plupart des cas, l'antagonisme ou la synergie décrite par les auteurs se révélait de faible ampleur et pouvait correspondre à une simple additivité. Toutefois, des effets synergiques sont observés avec certaines substances chimiques.

Ces études mettent en évidence la multiplicité des effets possibles lorsque l'on met en présence différents toxiques chimiques, même si l'additivité est fréquemment observée. A noter que, sur le plan opérationnel dans le cadre de l'Evaluation des Risques Sanitaires (ERS), l'Anses considère par défaut que les effets sont additifs lorsque les niveaux d'expositions sont faibles ou lorsque les modes d'actions sont similaires, sauf si des données dans la littérature scientifique remettent en cause cette additivité : « Ainsi, il est fait l'hypothèse qu'aux faibles doses une interaction (synergie ou antagonisme), si elle se produit, reste peu susceptible de générer un résultat très différent de l'additivité au regard des incertitudes inhérentes à la démarche même d'évaluation des risques. Ce modèle d'additivité est recommandé par les institutions d'évaluation des risques (US EPA, 2008 ; Kortenkamp, 2009 ; SCHER, 2011 ; EFSA, 2013) » (Anses, rapport d'expertise collective sur l'« État des connaissances sur les approches existantes pour la prise en compte des mélanges », 2022).

Dans le domaine de la radioprotection, la CIPR considère que les expositions aux radiations ionisantes sont additives, quel que soit le mode d'exposition (exposition interne et/ou exposition externe), la chronologie (expositions simultanées ou successives avec une additivité des expositions au cours de la vie de l'individu (CIPR, 2007)) et le type de rayonnement (en prenant en compte les différences de nocivité). Toutefois, des études plus récentes (Calvi *et al.*, 2019 ; Bertho *et al.*, 2020) ont démontré que le métabolisme des radionucléides incorporés, et par conséquent le niveau d'exposition interne, était modifié en cas d'irradiation externe concomitante à des doses de 1 à 6 Gy ; ces résultats remettent en cause le principe d'additivité des expositions radiologiques, du moins dans certaines conditions d'expositions multiples. Le principe d'additivité reste néanmoins opérationnel en termes de gestion des risques.

Actuellement, peu de travaux sont recensés sur les effets combinés d'une exposition radiologique et d'une exposition chimique, mais cette thématique suscite un intérêt croissant. A titre d'exemple, l'UK Environment Agency a initié en 2023 l'établissement d'un bilan bibliographique.

Dès 2000, l'UNSCEAR avait consacré une partie du rapport sur les effets aux « Combined effects of radiation and other agents ». En conclusion de ce rapport qui recensait l'état des connaissances, le seul effet combiné formellement démontré était l'effet synergique qui résulte de la co-exposition rayonnements ionisants et tabac.

En 2018, Drozd *et al.* (2018) a conclu que les résultats observés chez les enfants exposés lors de l'accident de Tchernobyl suggèrent que des taux élevés de nitrates pourraient augmenter le risque de cancer thyroïdien radio-induit. Les résultats de diverses études suggèrent que les nitrates pourraient favoriser la survenue de cancer de la thyroïde par différents mécanismes (par exemple Ward M.H. *et al.*, 2010 et Fiore M. *et al.*, 2019).

L'IRSN - environnement nous a présenté un bilan bibliographique (d'après Vanhoudt N. *et al.*, 2012) de 16 études effectuées, entre 1962 et 2012, sur un total de 11 espèces (tradescantia, rongeurs, saumons, etc.), avec différentes combinaisons d'agents toxiques radioactifs (^3H , U, rayonnements γ , etc.) et chimiques (Cu, Cd, amiante, etc.) ; les interactions étaient négatives dans 13 cas et positives dans 10 cas, avec parfois des résultats différents selon le modèle expérimental et parfois même pour un même modèle expérimental selon les équipes.

L'irradiation, à une dose de 200 mGy, de souris gestantes exposées à un perturbateur endocrinien (Bisphénol A) entraîne des effets additifs sur certains paramètres étudiés (dommages ADN et spermatogenèse), mais aussi des effets inattendus sur la stéroïdogenèse à l'âge adulte : l'irradiation agissant comme perturbateur endocrinien dont l'effet serait réduit par le Bisphénol A (Wieckowski M. *et al.*, 2021). Avec un autre protocole, les chercheurs ont

mis en évidence une relation non monotone en fonction de la dose, c'est-à-dire qui n'est pas uniquement croissante ou décroissante ; des réponses non monotones ont été décrites pour les perturbateurs endocriniens. En conclusion, différents effets (additifs, synergiques, antagonistes) ont été observés après exposition à un mélange de toxiques chimiques et radiologiques.

Des enquêtes épidémiologiques, en cours, s'intéressent à la question des poly-expositions ; quelques exemples sont mentionnés ci-dessous. Bien que ces enquêtes ne permettent pas d'identifier, au niveau biologique, des mécanismes d'action en particulier, elles génèrent néanmoins beaucoup d'informations et de données pouvant être utilisées dans les études.

Dans la cohorte TRACY (Samson E. *et al.*, 2016), qui porte sur les travailleurs du cycle du combustible, les chercheurs s'attachent à reconstituer différentes expositions (substances chimiques, amiante, bruit, chaleur, tabac, etc.), avec la construction de matrices emploi-expositions, et à prendre en compte différents paramètres (tension artérielle, IMC, glycémie, cholestérol, etc.). Toutefois, les effectifs sont trop faibles pour étudier les interactions entre rayonnements ionisants et polluants chimiques.

[Constances](#), la plus importante cohorte épidémiologique en population française (~ 220 000 personnes nées entre 1941 et 2000), est une cohorte généraliste à vocation très large. C'est une infrastructure de recherche ouverte à la communauté de recherche et de santé publique française et internationale ; différents projets sont rattachés à cette cohorte, dont par exemple : « Etude des liens entre les expositions environnementales vie entière et la santé cardiométabolique », « Exposome project for health and occupational research, working-life exposome data management and analytics platform », « Exposition environnementales et santé cardiométabolique au cours des différents âges de la vie » et, en particulier, le projet CORALE (« COMposante RADioLogique de l'EXposome, multi-expositions, risques de cancers et d'autres pathologies chroniques dans la cohorte Constances »).

Dans le cadre du projet [CORALE](#), l'exposition aux rayonnements ionisants de toutes sources (environnementales, médicales et/ou professionnelles) est reconstituée pour un sous-groupe de participants (80 000 volontaires de la cohorte Constances) depuis leur naissance, dans la logique de l'exposome. Un des objectifs du projet est d'estimer les risques de cancers et autres pathologies chroniques potentiellement associés aux doses cumulées reçues (à partir de plusieurs sources de rayonnements ionisants et en fonction du temps) en prenant en compte l'influence potentielle du contexte de multi-expositions à d'autres facteurs de risque. Des premiers résultats ont été présentés lors d'un congrès en 2024, les résultats complets de cette étude seront publiés début 2025 ; le travail sera poursuivi dans le cadre d'une thèse.

Le projet [COREXCA](#) (COMposante RADioLogique de l'EXposome, poly-expositions et risques de cancers dans la cohorte Constances), qui est une extension du Projet CORALE, est mené par différents organismes (IRSN, Ineris, Inserm, Université de Montréal), avec soutien de l'Anses. L'objectif général est d'étudier les effets de multi-expositions aux rayonnements ionisants et à des substances chimiques sur les risques de cancers, en considérant les expositions environnementales à des métaux (Pb, Ni, Cd, Cr) et professionnelles à des substances chimiques et stressseurs physiques (ex : amiante). Ce projet est décrit dans un article des [Cahiers de la recherche n°22](#) de l'Anses.

Le programme [GEOCAP](#) (GEOlocalisation des Cancers Pédiatriques) est une étude cas-témoins nationale en population générale, basée sur le registre national des cancers de l'enfant. L'objectif de ce programme est d'étudier l'influence de plusieurs expositions environnementales sur le risque de cancer de l'enfant. Ce projet est actuellement mené par le Centre de Recherche en Epidémiologie et Statistiques, avec la collaboration de IRSN, RTE et Santé publique France.

Santé publique France a initié une étude épidémiologique autour des grands bassins industriels. 52 grands bassins industriels ont été identifiés ; ils se caractérisent par un cumul d'expositions qui suscitent des inquiétudes parmi les populations riveraines concernant d'éventuels effets sur leur santé. Un rapport, publié en 2024, décrit une première étape de caractérisation des différents bassins industriels.

Des programmes de biosurveillance contribuent également à l'estimation des risques résultant de poly-expositions. Quelques exemples d'études menées en France sont mentionnés ci-dessous.

[Etudes INCA](#) - études individuelles nationales des consommations alimentaires (Anses)

Ces études, qui renseignent sur les habitudes alimentaires à un moment donné, ont été réalisées sur 3 périodes : INCA1 (1998-1999), INCA2 (2006-2007) et INCA3 (2014-2015). Ces informations sont particulièrement importantes car l'alimentation est une source majeure d'exposition pour de nombreux contaminants chimiques.

Etudes de l'Alimentation Totale – EAT (Anses)

Ces études ont pour objectif de mesurer la quantité de substances chimiques ingérées par la population générale et au sein de différents sous-groupes (région, âge, etc...). Ces données sont nécessaires pour évaluer le risque pour la santé du consommateur associé aux substances chimiques. L'Agence a dédié une EAT (EATi) à l'alimentation des enfants de moins de trois ans, une population plus sensible et qui consomme des aliments spécifiques pour lesquels peu de données sont disponibles.

Enquête ESTEBAN (Santé publique France)

Cette enquête a été menée, entre 2014 et 2016, sur un échantillon représentatif de la population générale âgée de 6 à 70 ans. Les informations collectées portent sur différents indicateurs de santé (asthme, allergie, maladies cardio-vasculaires, etc.) et d'exposition aux substances chimiques.

Ces enquêtes auprès de la population ont pour objectif d'évaluer les expositions afin de faire des recommandations au pouvoir public et engager des actions qui permettent de réduire les substances toxiques auxquelles est exposée la population.

Etude Albane (Anses et Santé publique France)

Ce projet, initié en 2018, prend la suite des études INCA et de l'enquête ESTEBAN, avec pour objectif d'étudier les liens entre les déterminants individuels, alimentaires, environnementaux et la santé des populations.

L'Ineris a publié, en 2018, un rapport (Ineris DRC-15-152407-11231D) « Caractérisation des expositions environnementales – Inventaires des bases de données nationales environnementales et spatialisées (mise à jour dans le cadre de la préparation du PNSE 4) qui recense les différentes sources de données (BRGM, IRSN, Inrae, Anses, Ineris...), en notant un problème d'interopérabilité des données.

Dans le cadre d'Horizon Europe (2021-2027), l'Anses coordonne le projet PARC (Partenariat européen pour l'évaluation des risques liés aux substances chimiques) qui rassemble 200 partenaires, dont l'IRSN. Ce projet, qui a débuté à la mi 2022, a pour objectif de mieux évaluer les risques des substances chimiques, dans un contexte de multi-expositions environnementales (par exemple chimiques, physiques, ou microbiologiques) et en intégrant la notion d'exposome et les approches AOP.

Enquêtes alimentaires menées par l'IRSN :

L'IRSN mène des enquêtes sur les habitudes alimentaires des riverains des installations nucléaires afin de vérifier l'absence d'impact des rejets des installations nucléaires, mais aussi de mieux protéger la population en cas d'accident. Ces études sont indispensables car plus fines que les études menées par d'autres organismes au niveau national (INCA, etc.) ; en effet, il y a des différences régionales, ce qui questionne la représentativité de données nationales pour les riverains d'une installation nucléaire. De plus, il est nécessaire de prendre en compte l'autoconsommation, l'origine du produit, le délai entre production et consommation et les variations saisonnières.

3.1.2. Quels effets sanitaires prendre en compte ?

Il apparaît nécessaire de ne pas se limiter aux effets cancérogènes, seuls démontrés à ce jour, par les enquêtes épidémiologiques, à ces niveaux d'exposition aux rayonnements ionisants, et d'inclure :

- Les modifications de la réponse immunitaire,
- Les effets sur la reproduction,
- Les atteintes du système cardio-vasculaire,
- Les effets neurologiques,
- Et, éventuellement, les effets sur les générations suivantes.

La réunion avec des experts en radioécologie a mis en évidence l'intérêt des travaux de recherche effectués par ces équipes dans le domaine des effets combinés pour la connaissance des effets précités chez l'Homme ; ils sont

donc à encourager. A ce jour, l'IRSN a publié une vingtaine d'articles en radio-écotoxicologie sur la prise en compte des mélanges selon les 3 approches :

- approche « chimique » : calculatoire sur la base des substances identifiées,
- approche « écotoxicologique » : essais de toxicité en laboratoire,
- approche « écologique » (intégrée et réaliste) : observations *in situ* mais avec la difficulté d'identifier la réponse des différents agents et les synergies.

3.1.3. Quels sont les radionucléides d'intérêt ?

La pertinence des radionucléides figurant sur la liste préétablie n'a pas fait l'objet de remarque particulière lors des entretiens. Le CEPN a souligné l'importance du tritium et l'IRSN a mentionné que l'étude de Beaumelle *et al.* (2017), appliquée aux rejets des CNPE situés sur le Rhône, avait permis d'identifier le carbone 14 comme contributeur principal à la dose radiologique pour les organismes aquatiques, suivi par le cobalt 60 ou encore l'argent 110m (le tritium contribuant moins du fait de sa faible radiotoxicité et ce malgré les activités rejetées plus importantes).

Toutefois, il est apparu nécessaire aux membres du sous-comité d'étendre la liste des radionucléides d'intérêt à la liste du spectre de référence commun à l'ensemble des CNPE et correspondant aux éléments suivants :

³H, ¹⁴C, ¹³⁷Cs, ¹³⁴Cs, ⁶⁰Co, ⁵⁸Co, ¹³¹I, ^{110m}Ag, ⁶³Ni, ^{123m}Te, ¹²⁴Sb, ¹²⁵Sb, ⁵⁴Mn.

En outre, certaines centrales pouvant également rejeter des éléments supplémentaires en plus de ceux du spectre de référence, la liste pourrait également compter les radionucléides suivants :

⁵¹Cr, ⁵⁷Co, ⁹⁵Zr, ⁹⁵Nb, ^{108m}Ag, ¹²²Sb

L'augmentation du nombre de radionucléides d'intérêt rend d'autant plus nécessaire leur hiérarchisation par ordre de priorité pour des études sur les effets combinés, qui est essentielle pour les approches expérimentales. Cependant, cette hiérarchisation, qui est très complexe, nécessite d'être menée par un groupe de travail dédié. En effet, l'importance relative des différents radionucléides dépend de divers paramètres : quantités rejetées, concentrations dans l'environnement (capacité de bioaccumulation ?), contribution à l'exposition des populations ou de l'environnement (type de rayonnement(s) émis, période radioactive, radiotoxicité, etc.) et probabilité plus ou moins élevée d'effets combinés avec des substances chimiques.

3.1.4. Quels sont les polluants chimiques d'intérêt ?

Pour les polluants chimiques, deux options sont rapidement apparues aux membres du sous-comité :

- 1/ Limiter l'étude à des polluants chimiques rejetés par les centrales nucléaires ;
- 2/ Étendre l'étude à d'autres polluants chimiques environnementaux persistants, issus de rejets industriels (autres que nucléaires), urbains, agricoles, etc. En effet, ces polluants peuvent s'ajouter aux rejets des installations nucléaires, multipliant les possibilités de combinaisons de ces toxiques et par conséquent de leurs effets sur l'Homme et l'environnement.

Le sous-comité a décidé d'inclure des polluants chimiques environnementaux, en quantité plus abondante et dont la toxicité pourrait être plus élevée que pour ceux rejetés par les CNPE. En effet, toute la population est exposée à de multiples polluants chimiques (Pêcheux M. *et al.*, 2022). En 2023, le ministère chargé de l'écologie a publié un rapport sur « La pollution chimique des cours d'eau et des plans d'eau en France de 2000 à 2020 », montrant des pollutions chimiques assez généralisées, avec de grandes disparités selon les régions et des évolutions au cours du temps. La pollution de l'eau a fait l'objet d'une Directive Cadre sur l'Eau, avec la mise en œuvre des programmes de surveillance pour les eaux de surface, les eaux souterraines et dans des zones dites protégées. Le choix de ne pas limiter l'étude aux polluants chimiques rejetés par les installations nucléaires a été approuvé par tous les interlocuteurs rencontrés.

A la question, quelle(s) serai(en)t la(les) substance(s) chimique(s) à étudier en priorité, aucune réponse précise n'a été obtenue

Les deux seules suggestions sont :

- Les métaux pour l'Ineris. Un des intérêts de travailler sur les métaux est méthodologique car ils sont traçables, dosables et peu métabolisés. De plus, leurs effets sur l'homme sont assez bien connus même s'ils peuvent affecter un grand nombre d'organes ;

- Les PFAS (substances per- et polyfluorées) selon R. Barouki. Ces substances sont utilisées pour fabriquer des revêtements et des produits en polymères fluorés qui résistent à la chaleur, à l'huile, aux taches, à la graisse et à l'eau. Elles sont facilement transportées dans l'environnement sur de longues distances et contaminent les eaux souterraines, les eaux de surface et le sol. Les liaisons carbone-fluor sont parmi les plus fortes de la chimie organique, expliquant leur persistance dans l'environnement.

D'après les membres du sous-comité, l'absence de réponse précise s'explique par :

- le nombre très élevé de polluants chimiques ;
- la grande diversité des niveaux de contamination et de nature des polluants chimiques selon les régions. La plupart des CNPE sont en zone rurale/peu urbanisée mais certains sont dans des territoires fortement industrialisés (par exemple les CNPE en bord de fleuve : Chinon, Cattenom, Saint-Alban, Tricastin, mais tout particulièrement le CNPE de Gravelines situé en bord de mer) ;
- la diversité des critères d'inclusion : persistance, niveaux d'exposition, nombre de sites concernés, toxicité, mécanismes d'action et effets sanitaires qui pourraient conditionner des effets combinés ;
- le nombre limité, voire très limité dans certains cas, d'études de toxicologie. D'après R. Barouki, sur les 100 000 produits chimiques traités par Agence européenne, seulement environ 500 sont bien connus.

La complexité des démarches, décrites dans des publications (par exemple Fillol C. *et al.*, 2014 et Ougier E. *et al.*, 2021), atteste de la difficulté pour prioriser des polluants chimiques. Dans notre étude, un niveau supplémentaire de complexité vient du potentiel d'interactions avec des radionucléides.

Le comité considère que ce thème nécessite un bilan bibliographique extensif et la mise en place d'un groupe de travail dédié.

3.1.5. Quelles approches méthodologiques sont applicables ?

Elles sont très variées et peuvent être classées en différentes catégories :

3.1.5.1. Approches expérimentales

a. Approche globale

Ces techniques, bien maîtrisées par les écotoxicologues, n'apportent pas d'élément de réponse à la question posée au CS mais permettent un dépistage en testant l'effet de différents échantillons prélevés dans l'environnement dans des modèles (poissons, bivalves, macrophytes).

Des travaux, effectués sur différents CNPE nous ont été présentés par EDF. L'utilisation de différents tests (COMET assay, etc.) avaient pour objectif d'étudier les effets génotoxiques chez les poissons, macrophytes et bivalves. Les résultats n'avaient pas mis en évidence de différence amont/aval sur les CNPE étudiés ; en revanche, des différences entre CNPE avaient été mises en évidence. Il n'a pas été possible de trouver les articles scientifiques correspondant à ces travaux sur les bases de données bibliographiques. Il est à noter que les biomarqueurs mentionnés ne présentent pas forcément une sensibilité suffisante pour détecter des effets faibles. De nouvelles technologies, en particulier en biologie moléculaire (séquençage ADN et ARN en profondeur et marqueurs épigénétiques par exemple) seraient à utiliser pour confirmer les conclusions présentées.

Ces méthodes globales restent complexes à mettre en œuvre : choix du modèle et des points de prélèvement des échantillons à tester, sélection des durées d'exposition, paramètre(s) étudié(s), etc.

b. Analyse dirigée par l'effet (EDA : Effect directed analysis)

L'EDA est une méthode intégrée avec pour objectifs d'évaluer la toxicité environnementale, identifier et hiérarchiser les polluants toxiques chimiques présents dans l'environnement ; elle comprend trois modules itératifs :

- des essais biologiques *in vitro* pour guider la priorisation des composants ;
- un fractionnement pour réduire la complexité du mélange de polluants ;
- une analyse chimique pour identifier les substances toxiques.

c. Approches spécifiques :

- **Approche AOP** (Adverse Outcome Pathways / chemins de l'effet néfaste)

Un AOP décrit la séquence d'événements moléculaires, cellulaires et tissulaires nécessaires pour produire un effet toxique lorsqu'un organisme est exposé à une substance. C'est une approche par catégorie de faits, une construction conceptuelle qui, en s'appuyant sur les connaissances disponibles, représente le lien entre un événement déclencheur au niveau moléculaire (comme par exemple, une interaction moléculaire entre une substance chimique et une biomolécule spécifique) et un effet néfaste sur l'organisme. L'effet final est étudié, et non l'effet induit substance par substance, ainsi l'hypothèse des expositions combinées n'est pas utilisée quand elles ne sont pas connues. Cela permet de faire progresser la compréhension des liens mécanistiques entre les expositions chimiques et les maladies.

La connaissance des voies (différentes modifications et leurs séquences) conduisant à la survenue d'une pathologie pourrait permettre d'évaluer les conséquences potentielles d'exposition à un agent toxique, à partir d'expériences *in silico* ou *in vitro*, sans recourir à des expérimentations *in vivo* qui requièrent souvent des expositions à des niveaux supérieurs à ceux rencontrés dans l'environnement.

Cette approche paraît prometteuse mais elle est très complexe et, à ce jour, peu d'AOP ont été publiés.

- **Modélisation QSAR** (Quantitative Structure-Activity Relationship / Relation quantitative structure – activité)
C'est une approche qui permet, par simulation numérique (*in silico*), de prédire la toxicité des mélanges chimiques en fonction de la structure moléculaire des substances chimiques qui les composent ; ces prédictions peuvent être qualitatives et quantitatives. Ces méthodes présentent un intérêt d'un point de vue économique et éthique par rapport aux expérimentations animales *in vivo*. Toutefois, comme tout modèle prédictif basé sur une approche statistique, le développement de ces méthodes souffre encore d'un manque de données en quantité et en qualité.

- **Modèles expérimentaux *in vivo***

Ces méthodes sont complexes : choix du protocole expérimental (concentrations des polluants, durée, âge et sexe de l'animal, paramètres à évaluer, etc.) qui nécessite des hypothèses sur les modes d'action et les effets, ainsi que diverses compétences (histologie, biochimie, biologie moléculaire, génétique, etc.) et une animalerie spécialisée ; de plus, ces expériences sont de longue durée (l'espérance de vie des rongeurs souvent utilisés comme modèle expérimental est de quelques années) et coûteuses en moyens humains et matériels.

Ces modèles sont néanmoins d'une importance capitale pour étudier et mettre en évidence des effets complexes et à long terme (cancers, systèmes immunitaire, cardio-vasculaire, neurologique, de reproduction, etc.).

Une approche par étapes, en commençant par des tests *in vitro* et/ou *in silico*, permettrait de limiter le nombre de tests sur animaux.

Une des limites des approches expérimentales vient du choix du (des) modèle(s) et de l'extrapolation à l'Homme. Les animaux de laboratoires sont le plus souvent consanguins avec un patrimoine génétique assez homogène et des différences : métabolismes, types de cancers... selon la souche (rats Wistar / rats Sprague-Dawley, souris C57BL / souris DBA / souris BALB...). La plupart des lignées cellulaires établies sont issues de cancers et comportent le plus souvent des modifications importantes du patrimoine génétique (nombreuses anomalies chromosomiques...).

De plus, il peut être difficile de reproduire des conditions réelles d'exposition (par exemple, le solvant du toxique chimique qui a un effet antioxydant et pourrait donc modifier le résultat).

Par ailleurs, il est parfois difficile de conclure car les résultats obtenus sont différents (additivité, synergie, antagonisme) selon le paramètre étudié.

d. - Méthode intégrée pour l'évaluation des risques de mélanges chimiques

L'exposition humaine à des mélanges et l'évaluation des risques sanitaires (ERS) potentiels associés constituent un enjeu méthodologique pour l'Anses. Sur ce sujet, l'Anses a récemment publié un article (Crépet *et al.* 2022) sur une nouvelle approche méthodologique d'évaluation des risques sanitaires en s'appuyant notamment sur les données de l'étude sur le lait maternel Conta-Lait (Rigourd, 2015).

Cette approche méthodologique vise à évaluer les risques chimiques pour des groupes de population prédéfinis et lorsqu'il n'existe pas de données exhaustives et pertinentes sur l'effet spécifique et les modes d'action des composants du mélange. C'est une approche « intégrée étape par étape » qui s'appuie sur les dernières méthodes statistiques développées dans le domaine des mélanges chimiques, en particulier l'apprentissage automatique pour

sélectionner les composants du mélange et les effets toxicologiques pertinents, et pour en estimer le risque cumulé associé. Plus précisément, elle se décline selon les trois grandes étapes :

- La caractérisation de l'exposition qui consiste à 1/ paramétrer le traitement des données selon la qualité analytique des données disponibles, le regroupement des substances selon leurs propriétés physicochimiques et toxicologiques, et 2/ prioriser les mélanges les plus pertinents à étudier ;
- La caractérisation des effets néfastes qui s'appuie sur 1/ une étape de sélection des potentiels effets toxicologiques connus dans la littérature et de vérification de l'hypothèse (prise par défaut) de l'additivité des doses (si non vérifiée, d'autres méthodes basées sur l'interaction sont utilisées comme le Hazard Index par exemple) et sur 2/ la définition des valeurs seuils toxicologiques associées aux effets néfastes retenus précédemment ;
- Et enfin la caractérisation du risque en s'appuyant sur l'évaluation du risque basé sur les composants et tenant compte des incertitudes déterminées pour chaque étape de la méthode.

Le nombre de combinaisons de composés auquel un individu dans une population donnée est exposé peut être très grand. Aussi, cette méthode est particulièrement intéressante lorsque l'évaluation des risques doit être effectuée à travers des groupes de population exposés à une large gamme de substances sur lesquelles les données relatives aux effets et les modes d'action de ces mélanges sont peu disponibles. Elle permet en particulier d'identifier les mélanges les plus pertinents auxquels une population peut être exposée et de les hiérarchiser dans le cadre d'une évaluation des risques et pour les études toxicologiques et épidémiologiques.

Les membres du comité estiment que cette approche intégrée pourrait constituer une première piste exploratoire en vue d'évaluer les risques sanitaires résultant d'exposition à des mélanges de polluants chimiques et de radionucléides.

3.1.5.2. *Enquêtes épidémiologiques (cf. approche expérimentale globale)*

Les études en population générale contribuent à la connaissance des effets cocktails dans la population ; les études sur des populations de travailleurs avec co-expositions y contribuent également. La reconstitution des expositions est complexe, et ce d'autant plus que le nombre de personnes suivies est élevé. L'absence de registres de cancers de l'adulte en France est une difficulté supplémentaire pour l'analyse des données.

3.1.5.3. *Programmes de biosurveillance et suivi de la pollution environnementale*

Ces travaux permettent de caractériser et quantifier l'exposition de la population à différents agents toxiques. Ces programmes de biosurveillance constituent une première étape dans une étude sur les effets combinés puisqu'ils permettent de cartographier l'état de santé d'un territoire selon différents critères (sexe, âge, habitudes alimentaires, etc.) et d'identifier les polluants environnementaux en cause en cas de constat d'une dégradation de la santé des habitants de ce territoire.

3.1.6. Quelles équipes de recherche pourraient s'impliquer ?

Les équipes susceptibles d'être impliquées dépendent de la méthodologie suivie. L'IRSN et le CEA, qui possèdent des installations permettant d'effectuer des contaminations par des radionucléides, devraient être impliqués.

Un problème récurrent vient de l'évaluation des chercheurs qui est basée, principalement voire exclusivement, sur le facteur d'impact des publications scientifiques ; or, les périodiques les plus reconnus en radiobiologie ont des facteurs d'impact peu élevés. Il est donc difficile de motiver des chercheurs pour travailler sur cette thématique.

Un autre problème vient des difficultés de financement des travaux en radiobiologie, avec une diminution des recherches autofinancées. Les études *in vivo* chez l'animal sont longues et limitées à des équipes dédiées, ayant l'expérience suffisante, disposant de financements suffisants et acceptant d'envisager la publication de résultats potentiellement 'négatifs', ce qui limite, à ce jour, le niveau des journaux (en termes de facteur d'impact) où les travaux peuvent être publiés.

Les collaborations entre organismes qui existent déjà sont à poursuivre, à encourager et à renforcer au niveau national et international au vu de l'ampleur des recherches nécessaires. Les moyens humains et matériels, qui sont de plus en plus limités, doivent encourager à la mutualisation des moyens sur des projets menés en collaboration.

Une des difficultés vient de la séparation fréquente de l'évaluation des risques dus aux rayonnements ionisants et à d'autres agents chimiques, biologiques... et donc d'une méconnaissance des équipes de recherches et des travaux menés dans les différents domaines.¹

Par ailleurs, la manipulation d'échantillons doublement contaminés (radioactivité et substances chimiques) s'avère complexe en raison des dispositions réglementaires s'appliquant aux laboratoires.

Le comité souligne la nécessité de reconsidérer les autorisations de détention et de manipulation des produits toxiques et des sources radioactives en vigueur. Ces régimes d'autorisation ont été établis historiquement de façon disjointe, donc sans avoir à considérer la mise en œuvre simultanée des toxiques chimiques et des radionucléides dans un même protocole de laboratoire. De plus, il est constaté que les personnes extérieures à ces laboratoires, travaillant dans d'autres organismes et soumis à leur propre réglementation, et qui ne sont pas dotées de ces autorisations d'utilisation, ne peuvent pas manipuler les objets/sujets possédés par ces laboratoires, sans l'établissement d'un lien contractuel (convention de stage ou...). Ainsi, l'état actuel de la réglementation ne permet pas des travaux de recherche communs entre plusieurs laboratoires sans des démarches administratives complexes. Ces collaborations sont pourtant essentielles pour travailler sur les effets combinés.

3.2. Possibilité d'un indicateur global d'impact sanitaire ?

En radioprotection, la gestion est basée sur la dose (on applique un coefficient DDREF (dose and dose-rate effectiveness factor) sur les estimations de risque obtenues majoritairement à partir d'expositions à forte dose et fort débit de dose) et le type de rayonnements (coefficient de pondération : w_R). Les effets sanitaires des rayonnements ionisants sont classés en 2 catégories : effets déterministes, survenant au-delà d'un seuil de dose au-dessous duquel il n'y a pas d'effet, et effets stochastiques, susceptibles de survenir quel que soit le niveau d'exposition ; c'est la base du modèle linéaire sans seuil (LNT : 'Linear No Threshold'). L'objectif est, par la définition de limites réglementaires d'exposition, d'éviter les effets déterministes et surtout, compte tenu des niveaux d'exposition de la population et des travailleurs, de limiter, autant que raisonnablement possible, le risque d'effets stochastiques, en utilisant la grandeur « dose efficace » qui prend en compte le fait que, pour une même dose, le risque dépend du type de rayonnement ionisant et de l'organe irradié (coefficient de pondération : w_T). Les effets sanitaires des rayonnements ionisants ont fait l'objet de nombreuses études (en biophysique, radiobiologie, radiopathologie, radiotoxicologie et épidémiologie) qui restent toutefois à poursuivre (effets des faibles doses, de certains radionucléides, influence de la spéciation, réponse individuelle, etc.).

Pour les substances chimiques, la gestion du risque est également basée sur la dose ; elle est différente selon que les effets sanitaires sont à seuil ou sans seuil, avec la définition de valeurs toxicologiques de référence (VTR), qui sont basées sur l'effet « indésirable » le plus sensible.

EDF n'a pas initié d'étude sur un indicateur global.

En revanche, différents organismes ont travaillé sur ce thème dans le cadre du PNGMDR :

- L'IRSN a défini un indicateur sous forme de diagramme de Kiviat (2018) ;
- L'Andra, avec l'appui du CEPN, a, sur la période 2018-2019, évalué la possibilité d'utiliser le DALY (Disability Adjusted Life Years), introduit par l'OMS, comme indicateur dans une approche de gestion opérationnelle du risque. A noter que le DALY ne prend pas en compte des effets autres qu'additifs.

L'Andra et l'IRSN ont depuis initié des travaux de recherche sur un nouvel indicateur de type DALY avec 2 aspects : méthodologie d'évaluation de la toxicité et représentation graphique de l'indicateur.

Ce travail est très intéressant, même s'il ne porte actuellement que sur les substances chimiques et radioactives provenant de déchets, car il pourrait permettre d'envisager un indicateur global d'impact sanitaire.

¹ Dans un article publié en 2012, Wild C.P. a exprimé de façon imagée l'importance de l'interdisciplinarité « Training researchers to have the linguistic skills to order more than a beer outside their discipline of origin is an important goal. ».

4. Conclusions générales de l'étude

4.1. Aspects scientifiques

A l'issue de son investigation, le sous-comité constate :

- la très grande complexité du sujet en raison de la diversité des substances, des grandeurs de gestion du risque différentes, etc. ...
- l'intérêt grandissant pour les effets "cocktail" (chimiques/chimiques – chimiques/physiques) de la communauté scientifique et de la population riveraine des CNPE ;
- le peu de résultats publiés sur les effets combinés des mélanges de substances toxiques chimiques et de radionucléides ;
- les difficultés expérimentales pour mettre en évidence des effets potentiels en cas d'expositions réalistes à faible niveau et/ou chroniques. L'exposition aux rayonnements ionisants pour la population vivant dans un rayon de 10 km d'une installation nucléaire en fonctionnement normal est faible, avec une dose efficace de 1 à 10 μSv par an selon le site (IRSN - Exposition de la population française aux rayonnements ionisants – bilan 2014-2019) ;
- une impossibilité de conclure avec des résultats en l'état qui montrent des différences selon l'espèce et le paramètre étudié, et même parfois pour une même combinaison d'agents toxiques selon les équipes de recherche ;
- la difficulté de prédire la réponse en cas de co-exposition. Les travaux, publiés en partie et présentés au cours de notre rencontre avec le CEA en particulier, soulignent des réponses non monotones (exemple des perturbateurs endocriniens associés à de faibles doses de radiation (Bisphénol A et irradiation à une dose de 50 mGy). Des résultats, parfois inattendus ont été rapportés (Wieckowski M. et al. 2021).
- la longue durée des travaux expérimentaux (de l'ordre de 5 ans, sinon plus) nécessitant des moyens financiers et humains importants (particulièrement les études *in vivo* chez l'animal (poisson (Zebra Fish), souris, rat) ;
- la nécessité de poursuivre et même renforcer les coopérations entre équipes de recherche et la mutualisation de matériel expérimental ;
- la nécessité de recherche bibliographique "extensive" sur les combinaisons de polluants chimiques, des radionucléides, sur les mécanismes d'action susceptibles de montrer des effets différents d'une additivité.

4.2. Attentes de la population

Elles sont grandes selon l'ASN, ce qui a justifié la sollicitation du comité scientifique. Pour l'Ancli, elles sont extrêmement élevées, en particulier sur certains territoires (par exemple le Dunkerquois), ce qui explique le fort intérêt de l'Ancli pour ce sujet.

5. Sources d'informations

Ce document a été élaboré à partir de la fiche de synthèse rédigée par l'ASN/DEU, d'entretiens avec des experts du domaine et d'un bilan bibliographique.

5.1. Entretiens (* avec production de supports de présentation par nos interlocuteurs)

Experts toxicologues : 23/02/2023 et 09/03/2023

Ineris : 05/05/2023

Centre d'étude d'évaluation de la protection nucléaire (CEPN)* : 17/11/2023

Anses* : 16/01/2024

Andra* : 17/01/2024

EDF : 23/01/2024

IRSN / épidémiologie* : 6/02/2024

CEA - Prositron* : 7/02/2024

- Laboratoire de Développement des Gonades* : 16/04/2024

Ancli : 4/03/2024

IRSN / écotoxicologie – environnement* : 7/06/2024

5.2. Références bibliographiques

5.2.1. Sites internet consultés (pour la dernière fois en octobre et novembre 2024)

<https://www.statistiques.developpement-durable.gouv.fr/bilan-environnemental-de-la-france-edition-2023-0>

<https://www.statistiques.developpement-durable.gouv.fr/la-pollution-chimique-des-cours-deau-et-des-plans-deau-en-france-de-2000-2020>

<https://www.statistiques.developpement-durable.gouv.fr/la-pollution-des-eaux-superficielles-et-souterraines-en-france-synthese-des-connaissances-en-2023?rubrique=&dossier=1028186>

<https://www.anses.fr/fr/content/polluants-emergents-dans-leau-potable-le-point-sur-les-principaux-resultats-de-la-derniere-2>

<https://www.santepubliquefrance.fr/biosurveillance-humaine/le-programme-national-de-biosurveillance>

<https://www.constances.fr/>

<https://www.constances.fr/espace-scientifique/etudes-et-projets/rayonnements-ionisants-exposome-multi-expositions-et-risques-de-cancer-et-autres-maladies-chroniques/>

<https://rnce.inserm.fr/ccop-hope-epi/recherche-etilogique-geocap/>

<https://www.anses.fr/fr/content/les-etudes-inca>

<https://www.anses.fr/fr/content/les-etudes-de-lalimentation-totale-eat>

<https://www.santepubliquefrance.fr/etudes-et-enquetes/esteban>

<https://www.enquete-albane.fr/>

5.2.2. Rapports techniques et scientifiques et document réglementaire (par ordre chronologique)

UNSCEAR 2000 Report to the General Assembly: Sources and effects of ionizing radiation

- Paragraphes 68-72 (page 12), B. Effets combinés dans le chapitre IV. Cancer lié aux rayonnements
- ANNEX H - Combined effects of radiation and other agents, 122 p.

Directive-cadre sur l'eau (DCE) : directive 2000/60/CE du Parlement européen et du Conseil du 23 octobre 2000 établissant un cadre pour une politique communautaire dans le domaine de l'eau.

EUR-Lex Journal officiel n° L 327 du 22/12/2000 p. 0001 - 0073

Recommandations 2007 de la Commission internationale de protection radiologique.

CIPR – publication 103

US EPA - Concepts, Methods, and Data Sources for Cumulative Health Risk Assessment of Multiple Chemicals, Exposures and Effects: A Resource Document (Final Report, 2008). US Environmental Protection Agency, Washington, 412 p

State of the art report on mixture toxicity.

Kortenkamp A., Backhaus T., Faust M.

European Commission, 2009, 391 p

SCHER, SCENIHR, SCCS. Toxicity and Assessment of Chemical Mixtures. Brussels: Scientific Committee on Health and Environmental Risks, Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks, Scientific Committee on Consumer Safety, 2011

EFSA. Scientific Opinion on the identification of pesticides to be included in cumulative assessment groups on the basis of their toxicological profile. EFSA Journal, 11 (7), 3293, 2013

Environnement et santé : la combinatoire des expositions

Barouki R.

GIS-IreSP, Questions de santé publique n° 26, septembre 2014

Développement industriel et risques : enjeux et perspectives

Ineris, actes du colloque anniversaire, octobre 2015, 72 p

Levels of contaminants in human milk (Conta-Lait), NCT01848444
Anses, Rigourd V. 2015

Valeurs toxicologiques de référence - Guide d'élaboration de l'Anses
Anses, Rapport d'expertise collective, juin 2017, 186 p

Caractérisation des expositions environnementales – Inventaire des bases de données nationales
environnementales et spatialisées
Mise à jour dans le cadre de la préparation du PNSE 4
Ineris, rapport INERIS-DRC-18-152407-11231D, avril 2018, 107 p

Méthodologie et critères envisageables pour apprécier la nocivité des matières et déchets radioactifs
IRSN, Pôle Santé et Environnement, Rapport n° PSE-ENV/2018-00048, 2018, 77 p

Exposition de la population française aux rayonnements ionisants – bilan 2014-2019
IRSN, juin 2021, 88 p

L'utilisation des chemins de l'effet néfaste (AOP) dans le cadre de l'évaluation de la toxicité des substances
chimiques
Ineris, note de synthèse, août 2021, 9 p

Réflexion sur la mise en œuvre de campagnes de surveillance prospective des rejets aqueux des industries
Ineris, rapport, novembre 2021, 42 p

État de l'art sur la modélisation QSAR de la toxicité des mélanges chimiques
Ineris, note de synthèse, mai 2022, 8 p.

Intégration de l'exposome dans les activités de l'Anses
Anses, rapport d'expertise collective, juin 2022, 197 p

État des connaissances sur les approches existantes pour la prise en compte des mélanges
Anses, rapport d'expertise collective, août 2022, 154p

4e Plan national santé environnement - Rapport d'avancement 2021-2022
PNSE, octobre 2022, 50 p

La crédibilité de l'expertise scientifique - Enjeux et recommandations
Rapport du groupe de travail du Conseil scientifique de l'Anses
Anses, novembre 2022, 139 p

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 »
Anses, mars 2023

La pollution chimique des cours d'eau et des plans d'eau en France de 2000 à 2020
Ministère de la transition écologique et de la cohésion des territoires, juin 2023, 92 p

Cancer et environnement - Comprendre où en est la recherche
Les cahiers de la recherche - santé, environnement, travail, n°22
Anses, octobre 2023, 40 p

[Étude du cumul des incidences des centrales situées sur le Rhône](#)

EDF Résumé non technique, décembre 2023

[Étude du cumul des incidences des centrales situées sur la Loire](#)

EDF Résumé non technique, décembre 2023

Rapport environnemental annuel relatif aux installations nucléaires du Centre Nucléaire de Production d'Électricité de Chinon

[Rapport environnemental annuel - CNPE Chinon, EDF, 2023](#)

Bilan environnemental de la France - Édition 2023

Ministère de la transition écologique et de la cohésion des territoires, mars 2024, 122 p

Panorama des cancers en France, édition 2024

Institut national du cancer, septembre 2024, 21 p

Surveillance épidémiologique autour des grands bassins industriels : description des bassins industriels et des données disponibles pour caractériser l'exposition des populations.

Santé Publique France, octobre 2024, 89 p (+ Annexes 176 p)

5.2.3. Mémoires de stage

Impact des Pressions Toxiques MULTIPLEs sur les écosystèmes aquatiques du bassin versant du Rhône

Sarkis N., IRSN

Mémoire de stage en vue de l'obtention du diplôme de Master 2 « Sciences de l'Univers, Environnement, Ecologie, Parcours-Type Ecophysiologie Ecotoxicologie », Sorbonne université, année 2017-2018

Étude des effets d'une co-contamination de polluants radiologiques et chimiques sur des modèles *in vitro*

Cochard M., IRSN

Rapport de stage de Master 2 Toxicologie Humaine - Évaluation des Risques et Vigilance, Université Paris-Sud, Faculté de Pharmacie, année 2018-2019

5.2.4. Supports de présentations lors de séminaires, colloques...

Enquête alimentaire auprès des populations vivant à proximité de sites nucléaires français - Implication des CLI

Parache V. et Paulmaz X., IRSN

Séminaire Anccli (15/11/2012)

Produits chimiques et radionucléides : l'évaluation du risque écologique, de l'épreuve en solitaire au défi en double

Beaugelin-Seiller K., IRSN

Congrès national de la SFRP 2019, Session tutorale

[Radiological and chemical exposures and risks of cancer in the Constances cohort \(COREXCA\)](#)

Laurent O. *et al.*

Poster à 6th European Radiation Protection Week, 2022

[Reconstruction of the radiological component of the exposome in the CONSTANCES cohort: first step of the CORALE project](#)

Sauce J. *et al.*

ISEE Europe Young and Early Career Conference, 2024

5.2.5. Publications scientifiques (par ordre alphabétique)

Ecological risk assessment of mixtures of radiological and chemical stressors: Methodology to implement an msPAF approach.

Beaumelle L. *et al.*
Environmental Pollution 231(2), 1421-1432, 2017

Co-exposure to internal and external radiation alters cesium biokinetics and retention in mice.
Bertho J-M. *et al.*
Journal of Radiological Protection 40(2), 504-519, 2020

Acute and late effects of combined internal and external radiation exposure on the hematopoietic system.
Calvi L.M. *et al.*
International journal of radiation biology 95(11), 1447-1461, 2019

Quantifying Synergy: A Systematic Review of Mixture Toxicity Studies within Environmental Toxicology.
Cedergreen N.
PLoS One 9(5), e96580, 2014

Selecting mixtures on the basis of dietary exposure and hazard data: application to pesticide exposure in the European population in relation to steatosis.
Crépet A. *et al.*
International Journal of Hygiene and Environmental Health 222, 291–306, 2019

Integrating Selection and Risk Assessment of Chemical Mixtures: A Novel Approach Applied to a Breast Milk Survey.
Crépet A. *et al.*
Environmental Health Perspectives 130(3), 2022

Thyroid cancer induction: Nitrates as independent risk factors or risk modulators after radiation exposure, with a focus on the Chernobyl accident.
Drozd, V.M. *et al.*
Eur. Thyroid J. 7(2): 67-74, 2018

Prioritization of the biomarkers to be analyzed in the French biomonitoring program.
Fillol C. *et al.*
Biomonitoring 1, 95–104, 2014

Exposition aux polluants du quotidien de la population française en 2014-2016 d'après l'étude ESTEBAN.
Fillol C. *et al.*
BEH 18-19, 361- 369, 2020

Role of Emerging Environmental Risk Factors in Thyroid Cancer: A Brief Review.
Fiore M. *et al.*
Int. J. Environ. Res. Public Health 16, 1185, 2019

Ten years of research on synergisms and antagonisms in chemical mixtures: A systematic review and quantitative reappraisal of mixture studies.
Martin O. *et al.*
Environment International 146, 106206, 2021

Chemical prioritisation strategy in the European Human Biomonitoring Initiative (HBM4EU) – Development and results.
Ougier E. *et al.*
International Journal of Hygiene and Environmental Health 236, 113778, 2021

Assessment of multi-chemical exposure using human biomonitoring data from the French Esteban study using exposure load method.

Pécheux M. *et al.*

International Journal of Hygiene and Environmental Health 246, 114054, 2022

Cancer and non-cancer mortality among French uranium cycle workers: the TRACY cohort.

Samson E. *et al.*

BMJ 6, e010316, 2016

Effect-directed analysis and beyond: how to find causal environmental toxicants.

Tian Z. *et al.*

Exposome 3(1), 2023

The 'whole-effluent' toxicity approach.

Tisler T. et Zagorc-Koncan J.

Int. J. Environment and Pollution 31 (1-2), 2007

A review of multiple stressor studies that include ionising radiation.

Vanhoudt N. *et al.*

Environmental Pollution 168, 177-192, 2012

Nitrate Intake and the Risk of Thyroid Cancer and Thyroid Disease.

Ward M.H. *et al.*

Epidemiology 21(3), 389-39, 2010

Unexpected Interacting Effects of Physical (Radiation) and Chemical (Bisphenol A) Treatments on Male Reproductive Functions in Mice.

Wieckowski M. *et al.*

Int. J. Mol. Sci. 22, 11808, 2021

Complementing the genome with an "exposome": the outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology.

Wild C. P.

Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 14(8), 1847-50, 2005

The exposome: from concept to utility

Wild C. P.

Int. J. Epidemiol. 41(1), 24-32, 2012