

Alerte

en santé publique



L'alerte
permet de signaler

un danger imminent : menaces d'agents

infectieux (dengue, Ebola...), pouvant se propager rapidement, mais aussi risques liés à l'environnement (amiante, polluants...). Il y a des différences entre l'alerte pour les risques imminents, infectieux ou chimiques voire physiques, et celle relative à des expositions diffuses, complexes dont les effets sont décalés dans le temps. Cette alerte est plus difficile à mettre en œuvre et le « lanceur d'alerte » va relayer celle des scientifiques et exercer des pressions sur les décideurs pour que les incertitudes de la science ne constituent pas des arguments en faveur du « attendre et ne rien faire ».

Ce dossier repart des scandales sanitaires qui ont conduit à la mise en place (difficile) d'une réforme du système de sécurité sanitaire qui organise et donne toute sa place à l'alerte.

Dossier coordonné par
Francelyne Marano

Vice-présidente de la Commission spécialisée
risques liés à l'environnement, HCSP

Denis Zmirou-Navier

Président de la Commission spécialisée
risques liés à l'environnement, HCSP



Signaux, signalement, alerte

L'alerte de santé publique débute par un signal indiquant l'existence d'une menace pour la santé des populations. Coordonnée, réactive, elle doit informer les décideurs pour engager si besoin une démarche de précaution.

Qu'est-ce que l'alerte en santé publique et en santé environnementale et quelle est sa place dans le dispositif de sécurité sanitaire ?

Francelyne Marano
Denis Zmirou-Navier
Commission
spécialisée
sur les risques
environnementaux,
HCSP

Comment peut-on définir une alerte ? Dans le langage courant, c'est un signal qui prévient d'un danger imminent. En santé publique, ce signal a d'abord été pendant une grande partie du xx^e siècle celui qui permettait de repérer le début d'une épidémie et de la contrôler rapidement. Cette conception de l'alerte sanitaire concernant les risques infectieux est très importante et est particulièrement bien organisée en France par Santé publique France.

L'alerte, une notion complexe

Cependant, les changements de mode de vie, les mécanismes de la mondialisation au cours de la seconde moitié du xx^e siècle liés aux déplacements des populations, à la circulation des voyageurs et des marchandises, ont fait évoluer notre conception de l'alerte en santé publique. De nouvelles pathologies sont apparues avec l'arrivée de nouveaux agents pathogènes, qu'il a fallu repérer le plus rapidement possible pour éviter leur propagation. Les exemples de la pandémie de sida, de l'épidémie de Sras (syndrome respiratoire aigu sévère) ou plus récemment de l'épidémie du virus Ebola en Afrique

ont montré qu'il était essentiel de pouvoir repérer très tôt l'arrivée d'une nouvelle menace provenant d'agents pathogènes mal connus (ce qu'ils étaient alors) et pouvant se propager rapidement dans une population non protégée. « *Les risques émergents constituent une menace globale nécessitant une approche coordonnée au niveau international s'appuyant sur des systèmes nationaux efficaces et réactifs* » [35].

À la fin du xx^e siècle, le changement climatique et la mondialisation ont conduit à l'apparition en métropole de maladies qu'on ne connaissait que sous les tropiques et pour lesquelles l'alerte est maintenant lancée : ce sont les maladies à transmission vectorielles, en particulier celles qui sont transmises par le moustique tigre. Ce moustique, déjà bien implanté dans les départements d'outre-mer, est arrivé en métropole en 2004 avec de vieux pneus... et se trouve actuellement dans quarante-huit départements ! C'est une des espèces d'insectes les plus invasives. Il est l'agent de transmission de maladies comme la dengue, le chikungunya, le zika – dont on commence à trouver des cas autochtones. Cela conduit les collectivités locales à mettre en place des

Les références entre
crochets renvoient
à la Bibliographie
générale p. 56.

systèmes de prévention et d'alerte afin d'éviter la propagation d'épidémies qui sont parfois très importantes et graves dans les territoires ultramarins. La dernière épidémie de dengue à La Réunion a touché près de 7 000 personnes en 2018. Une telle épidémie en France métropolitaine pourrait être catastrophique [33].

D'autres risques ont également émergé, souvent plus insidieux et plus difficiles à détecter précocement, sauf en situation de crise aiguë : ce sont les risques liés à l'environnement, qu'ils soient d'origine naturelle ou anthropique. Les scandales sanitaires du xx^e siècle liés aux activités industrielles mal contrôlées, à l'agriculture productiviste et à l'accroissement des transports motorisés – amiante, dioxine, chlordécone et autres pesticides, polluants atmosphériques et, dans un autre registre, prion – ont fait évoluer cette conception première limitée à la détection précoce des épidémies. En France, l'épisode de canicule de l'été 2003, après d'autres passés plus inaperçus, a montré que des facteurs environnementaux mal maîtrisés pouvaient entraîner une surmortalité importante dans une période courte. Ce drame a conduit le gouvernement et l'InVS à mettre en place des outils d'alerte environnementale associés à un suivi quotidien d'indicateurs sanitaires tels que les admissions hospitalières et la mortalité en période de canicule [32].

D'autres épisodes plus anciens associés à la pollution atmosphérique avaient déjà contribué à l'émergence de l'alerte environnementale. Le plus connu et le mieux étudié est celui du Great Smog de Londres. Du 5 au 9 décembre 1952, plus de 8 000 personnes, et vraisemblablement plutôt 12 000 selon des études récentes, avaient connu une mort prématurée du fait du smog, brouillard épais chargé en dioxyde de soufre et en particules, dont la concentration avait brutalement augmenté en relation avec des conditions météorologiques particulières. Dans cet épisode, les épidémiologistes ont pu faire coïncider des pics de pollution au dioxyde de soufre et aux fumées noires avec la mortalité et la morbidité respiratoire et cardiovasculaire. Cela a joué un rôle déterminant dans la mise en place de systèmes de surveillance de la qualité de l'air à travers le monde (en France avec les AASQA, associations agréées surveillance qualité de l'air), et du déclenchement d'alertes en cas de « pic de pollution ». Toute une procédure a été ainsi instaurée et des messages sanitaires diffusés dans le but de protéger la santé de la population, en particulier des plus vulnérables [26].

Les exemples précédents, y compris environnementaux, rentrent bien dans la définition de l'alerte qui doit permettre de signaler un danger imminent. Cependant, d'autres alertes existent également pour des dangers dont les effets n'apparaissent que sur le long terme, et la veille épidémiologique, qui est basée sur des indicateurs sanitaires, est confrontée à ses limites. De sorte qu'actuellement la notion d'alerte environnementale s'est étendue et fait intervenir de nouveaux acteurs, les lanceurs d'alerte (lire p. 11 et 34). Pour ces

risques environnementaux dits émergents, l'alerte n'est pas venue des médecins ou épidémiologistes mais des chimistes, toxicologues, écotoxicologues, entre autres, relayés souvent par les associations et les ONG (lire l'encadré p. 26). L'histoire de l'émergence des alertes sur les perturbateurs endocriniens et les nanotechnologies est caractéristique de ces risques diffus, souvent sources de controverses. Ce sont des observations scientifiques s'accumulant progressivement qui conduisent alors au déclenchement de l'alerte.

Dans le cas des perturbateurs endocriniens, à partir de 1970, des écologistes observent des anomalies non expliquées dans des espèces sauvages, telles que la mort d'alligators du lac Apopka, en Floride, la présence de nombreux troubles génitaux chez les mâles et la présence d'anomalies sévères de la reproduction chez des poissons en Angleterre. En 1985, une réunion du NIEHS (National Institute of Environmental Health Sciences, aux Etats-Unis) met en évidence l'effet des estrogènes trouvés dans l'environnement sur le développement précoce des seins de jeunes filles à Porto Rico, et sur l'hypospadias et la cryptorchidie chez des garçons, la réduction de la qualité du sperme et les cancers des testicules. Mais c'est seulement en juillet 1991 à la conférence de Wingspread, dans le Wisconsin, qu'émerge pour la première fois le terme de « perturbateurs endocriniens » avec le commentaire des nombreux scientifiques présents : « *Nous sommes certains de ce qui suit : un grand nombre de produits chimiques fabriqués par l'homme déversés dans l'environnement, ainsi que certains produits naturels, ont le potentiel de perturber le système endocrinien animal, y compris celui des êtres humains* » [60]. On voit qu'ici l'alerte a mis vingt ans à être perçue alors qu'une vigilance plus grande vis-à-vis de signaux de l'environnement aurait pu permettre de la déclencher plus tôt ! Il ne s'agit plus de risque imminent mais d'un risque diffus qui peut mettre des années avant de provoquer des effets adverses et qu'il faut savoir détecter très tôt pour s'en protéger et, souvent, agir avant même que les données de la science soient concluantes, dans une démarche de précaution.

Dans l'histoire des nanoparticules et nanomatériaux, c'est leur similitude avec les particules ultrafines de l'atmosphère ou du milieu de travail qui a été à l'origine de l'alerte. Alors que la découverte des propriétés à l'échelle nano avait entraîné à la fin du xx^e siècle un boom industriel, deux toxicologues qui connaissent bien les particules et leurs effets sur la santé, Ken Donaldson en 2004 et Günter Oberdörster en 2005, sont les premiers à mettre en garde, dans des revues scientifiques de premier plan, contre le manque d'évaluation des risques de ces nouvelles technologies et sur la similitude de certaines nanoparticules manufacturées, c'est-à-dire fabriquées pour des applications industrielles et commerciales, avec d'autres dites non intentionnelles, dont ils connaissent bien les risques pour la santé : la silice, le noir de carbone, l'amiante, les particules atmosphériques. Ici l'alerte a été donnée à



partir de l'appréciation d'experts alors que les données scientifiques sur les dangers et les risques de ces nanomatériaux étaient quasi inexistantes [42].

On voit donc qu'il y a des différences importantes entre la définition de l'alerte en santé publique et environnementale pour les risques imminents, qu'ils soient infectieux ou chimiques voire physiques, et celle relative à des expositions diffuses, complexes et dont les effets sont en général plurifactoriels et largement décalés dans le temps. Cette seconde alerte est plus difficile à mettre en œuvre et le rôle du « lanceur d'alerte », tel qu'il a été défini par la loi, va trouver toute sa place, en relayant les alertes des scientifiques et, surtout, en exerçant des pressions sur les décideurs pour que les incertitudes de la science ne constituent pas systématiquement des arguments en faveur du « attendre et ne rien faire ». Ces lanceurs d'alerte, souvent issus de la société civile, veillent ainsi à donner corps au principe de précaution. Cette situation n'est cependant pas exclusive du champ des facteurs environnementaux. C'est également ce que l'on observe dans les alertes qui concernent les effets adverses des médicaments, tels que le Mediator et le Lévothirox (lire p. 54), ou des dispositifs médicaux (lire p. 40).

La place de l'alerte dans le dispositif de sécurité sanitaire

Selon Santé publique France [35], « le terme système d'alerte (ou parfois système d'alerte précoce) définit la composante d'un système de surveillance épidémiologique qui vise à détecter le plus précocement possible tout événement sanitaire anormal représentant un risque potentiel pour la santé publique, quelle qu'en soit la nature. L'objectif d'un système d'alerte est de permettre une réponse rapide sous forme de mesures de protection de la santé de la population. Il implique en routine la mise en œuvre des actions suivantes :

- recueil de signaux de toute nature;
- vérification d'informations;
- analyse de données sanitaires;
- mise en place de mesures de contrôle immédiates au niveau local;
- mise en œuvre de moyens de diagnostic étiologique;
- confirmation et investigation des épidémies;
- transmission de l'alerte au niveau national et parfois international.

« Parce que son objectif est évident, il est facilement compris par l'ensemble des partenaires de santé publique et peut servir de modèle pour le développement d'autres actions de surveillance ou d'observation de l'état de santé de la population. Le système organise en routine les échanges entre différents acteurs comme les cliniciens, les épidémiologistes et les microbiologistes, ainsi qu'entre institutions, dans le but de faciliter l'ensemble des actions de santé publique. »

Cependant, ce dispositif n'est pas suffisant. En effet l'alerte peut venir de l'observation météorologique des polluants environnementaux dans l'air, dans l'eau, dans

les sols. Cela implique de coordonner les réseaux de surveillance des différents milieux, qui sont déjà fort nombreux : ils concernent la qualité des eaux de boisson et des ressources destinées à la consommation humaine, les eaux de baignade, la qualité de l'air, la radioactivité, la surveillance aérobiologique, les phénomènes météorologiques, les effets liés aux expositions aux phytosanitaires. Ils doivent être couplés aux autres systèmes de surveillance sanitaire environnementale : système d'alerte canicule et santé, programme de surveillance des intoxications au monoxyde de carbone, programme de surveillance du saturnisme, entre autres, afin d'organiser le déclenchement des alertes. Cette énumération, sans doute très incomplète, montre que les systèmes de surveillance environnementale sont nombreux en France. Ils permettent de protéger la population en cas d'alerte accidentelle.

Ces systèmes institutionnels, qu'ils concernent les risques infectieux ou environnementaux, sont très efficaces pour la détection des risques connus mais peinent à détecter de nouveaux risques. De sorte qu'il faut mettre en place un système de suivi très sensible d'indicateurs variés pour une veille prospective permettant de les faire émerger. Par ailleurs, il ne faut pas oublier l'alerte qui peut venir de la société civile et qui doit également être prise en compte. Ainsi, entre autres exemples, en novembre 2008, la revue *60 Millions de consommateurs* révélait les premiers cas d'allergie liés au port de chaussures contaminées au diméthylfumarate (DMF), ce produit « antimoisissures » souvent placé dans les boîtes sous forme de petit sachet. Ce signalement avait conduit à une enquête du Comité de coordination de toxicovigilance, qui avait constaté que pour les 97 personnes ayant signalé des problèmes de démangeaisons, brûlures ou eczéma, il était « plausible », « probable » ou « certain » que le DMF soit à l'origine de ces troubles. Le 29 janvier 2009, la Commission européenne a décidé d'interdire l'importation de meubles et chaussures contenant du DMF dans toute l'Union européenne [19].

Ces sources diffuses de signalements prennent désormais une place importante, et des dispositifs ont été créés pour permettre à des individus ou des ONG, ou à des professionnels, de notifier des « événements sanitaires indésirables » [52] ou encore des menaces ou anomalies constatées affectant la santé ou l'environnement, soit les milieux de vie ou de travail et les produits de consommation.

L'alerte est donc un élément essentiel de la sécurité sanitaire. Elle doit permettre de protéger au mieux les populations, en particulier les plus vulnérables. Elle s'inscrit dans la démarche de prévention promue par la Stratégie nationale de santé et du Plan national de santé publique. Elle doit aussi informer les décideurs publics pour engager le cas échéant une démarche de précaution. Cependant, pour être efficace, elle doit être coordonnée, réactive et suivie d'action rapides et proportionnées. ■

Des alertes aux processus critiques de longue durée : les risques sanitaires entre logiques procédurales et formes de mobilisation

Les alertes en santé publique ont été considérablement transformées par les « crises sanitaires » des années 1990. Peu de temps après l'affaire du sang contaminé, de grands dossiers comme l'amiante, la dioxine, la radioactivité ou la vache folle ont conduit à des réformes majeures de la sécurité sanitaire. De nouvelles agences ont été créées, à partir de concepts et de dispositions encore en vigueur aujourd'hui : principe de précaution, signaux faibles et risques émergents, traçabilité, réseaux de surveillance, liens santé-environnement, expertise collective, information et participation des publics, veille citoyenne ou recherche participative... C'est dans ce contexte que le concept de lanceurs d'alerte a vu le jour en France. Il a été conçu par contraste avec la notion anglo-américaine de *whistleblower*, afin d'insister sur le caractère inédit des processus d'alerte qui mettent à l'épreuve les rapports entre savoirs et pouvoirs [10]. Du point de vue de l'histoire de la santé publique et des pollutions industrielles, la plupart des outils de traitement des risques existaient bien avant, mais ils ne formaient pas véritablement système. L'enchaînement continu des affaires et des crises a en effet produit des transformations institutionnelles [29], qui se sont poursuivies au cours des années 2000, avec notamment l'inscription de la charte de l'environnement dans la Constitution en 2004. Ce « système » a semblé relativement efficace et consensuel, jusqu'à l'éclosion d'autres alertes, affaires ou controverses : ondes électromagnétiques, Médiator, bisphénol A, grippe AH1N1, nanoparticules, pesticides, particules diesel, etc.

Cette nouvelle vague de préoccupations a coïncidé avec une intensification des recours au numérique, en particulier via les réseaux sociaux. De fait, l'identification, la mise en discussion et la gestion des risques ont encore changé de régime politique. Cette reconfiguration est rendue manifeste par la comparaison des deux ouvrages collectifs produits par l'Agence européenne pour l'environnement (EEA, basée à Copenhague) sous le titre *Late Lessons from Early Warnings* : le premier volume, publié en 2001, plaide pour une extension du principe de précaution et la prise en compte précoce des signaux d'alerte, en s'appuyant sur l'analyse de questions sanitaires mal évaluées et/ou mal gérées au cours du xx^e siècle [21]; le second volume, rendu public en 2013, concerne des processus plus contemporains, marqués par des risques qualifiés de « systémiques », dont le climat et la biodiversité mais aussi les enjeux toxicologiques autour des néonicotinoïdes

ou des perturbateurs endocriniens ; ce second rapport souligne surtout les tensions récurrentes entre science et innovation, vigilance institutionnelle et participation des publics [20].

Dans la nouvelle configuration, les dossiers sanitaires sont plus que jamais en interaction avec les innovations technologiques, les pollutions environnementales et les questions de justice sociale et/ou environnementale. La complexité particulière des alertes les plus récentes peut être rendue intelligible par l'examen des rapports entre trois logiques sociales : une logique procédurale, déployée dans un dédale de dispositifs ; une logique contestataire, caractérisée par de nouvelles formes de mobilisation de la société civile ; une logique d'attention-vigilance, qui se traduit par une inscription des objets d'inquiétude dans les activités quotidiennes. Les frictions entre ces trois logiques n'ont pas encore engendré de nouvel équilibre institutionnel et c'est souvent vers le procès judiciaire que se tournent les acteurs pour réduire les incertitudes et clore les disputes. Examinons plus précisément ces différents ingrédients.

Des alertes organisées selon trois logiques

La logique procédurale est liée à la multiplication des dispositifs de vigilance, d'expertise et de régulation des risques. On a pu l'observer à l'œuvre dans plusieurs agences¹. D'une manière générale, tout agir procédural prend appui sur un ensemble d'outils formalisés, dont l'opérativité consiste à tout transformer en problèmes de codification à partir de textes réglementaires, de dispositifs de signalement, de protocoles d'expertise, de normes d'évaluation des données et des publications scientifiques... Des batailles, peu visibles mais permanentes, se déroulent au sein de ces mondes, souvent dépeints comme bureaucratiques.

Intrinsèquement liée à l'histoire de la modernité, la procéduralisation de l'action publique rend plus objectives, et traçables, les modes de prise en compte des dangers et des risques. Ce faisant, elle contribue à l'impression générale d'une prolifération des alertes et des incertitudes associées, tout en conduisant les acteurs engagés dans la critique des dispositifs (ONG,

1. Dans un ouvrage consacré aux controverses sur les visions du futur et aux stratégies d'évitement, de réduction ou d'adaptation face aux risques, on a examiné le travail de codification opéré dans trois agences, à trois échelles différentes : l'ONU Environnement (ex-PNUE), l'AEE (Agence européenne pour l'environnement) et l'Anses (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) ([11], p. 61-91).

Francis Chateauraynaud
Groupe de sociologie pragmatique et réflexive, École des hautes études en sciences sociales (GSPR-EHESS)

Les références entre crochets renvoient à la Bibliographie générale p. 56.



syndicats, collectifs de victimes, journalistes, chercheurs) à consacrer beaucoup d'énergie à déchiffrer ce qui se trame dans les « systèmes experts ». Un des produits directs de cette logique procédurale est l'importance prise depuis plus d'une décennie par la question des conflits d'intérêt : elle-même issue de l'internalisation de la dénonciation du manque d'indépendance des scientifiques en matière d'évaluation des risques, cette question a ouvert la voie au dévoilement du lobbying et des réseaux d'influence au sein des agences nationales ou internationales [30].


La logique contestataire se déploie sur toute la gamme des enjeux sanitaires dans leurs rapports aux questions d'environnement, de technologie ou d'économie. La puissance d'expression conquise par la critique radicale des institutions et des politiques sanitaires provient d'une longue accumulation de mobilisations : l'écologie politique des années 1980, l'altermondialisme des années 1990, les réseaux de citoyens ou les collectifs de victimes du début des années 2000, puis les porteurs de cause nés avec Internet, capables d'interpréter des données, de fédérer des mouvements et de dévoiler des asymétries d'information (à travers des *leaks* comme les « Monsanto Papers »). Ces nouvelles formes de critique associent une capacité de contre-expertise très élaborée, rendue possible par l'accessibilité de connaissances scientifiques dans les réseaux, une propension à manier le droit et à acter en justice, et une maîtrise aigüe des arènes publiques : il est possible de jouer de la multiplicité des sphères, des médias traditionnels aux réseaux sociaux, en passant par le surgissement dans des instances ou des lieux de concertation. Sur le fil sanitaire, cette force de frappe critique change radicalement la forme et le destin des alertes. La coalition d'acteurs mobilisés autour des perturbateurs endocriniens en a fourni un bel exemple. Si des conditions épistémiques préalables ont favorisé la montée en puissance de l'alerte sur les perturbateurs hormonaux [12], la capacité de fédération des mouvements critiques autour de la médecine, des sciences et des technologies a joué un rôle décisif.

La troisième logique renvoie aux changements dans les formes ordinaires d'attention et de vigilance. La remise en cause des formes de vie dérivées des Trente Glorieuses a saisi de multiples milieux sociaux, en donnant aux alertes et aux controverses sanitaires une extension qui va bien au-delà de la simple défiance vis-à-vis des autorités – on se souvient des effets de la crise de la vache folle sur la filière bovine ou de la mauvaise gestion de la grippe H1N1 : les préoccupations sanitaires, et les doutes qui les caractérisent, s'inscrivent désormais dans des boucles de vigilance pratique, au cœur des interactions avec toutes sortes d'entités, de milieux, de dispositifs, de l'alimentation aux antibiotiques, en passant par la qualité de l'eau ou de l'air ambiant, ou encore le stress au travail et les modes de transport.

Si la contestation organisée est prise en compte par les agences et les institutions, à travers le jeu des

porte-parole et des événements publics, les multiples expériences, alternatives, rétroactions dans les milieux et les formes de vie, échappent aux cadrages portés par les experts – et en partie aux contre-experts eux-mêmes. Loin de donner à voir un monde de crédules, traversé par de faux savoirs et autant de représentations tronquées, la sociologie des formes de vie fait apparaître de nouvelles modalités d'émergence, de circulation et de persistance des alertes et des controverses. Dès que l'on fait l'effort de mener l'enquête pour les saisir dans leur diversité, on mesure combien les activités pratiques et les préoccupations ordinaires font résonner de plus en plus fortement les alertes et les inquiétudes portées publiquement. Cette résonance renvoie à la quête, multiforme, inaccessible sans immersion dans les milieux, d'une « vie bonne » irréductible à des indicateurs de bien-être objectivés [54].

Pour comprendre ce qui se déploie dans des cas aussi divers que des *clusters* de pathologies en zone urbaine, industrielle ou agricole, des rejets toxiques autour d'usines chimiques, des plaintes de victimes de syndromes inexplicables, et toutes les alertes concernant les filières agroalimentaires ou pharmaceutiques, il faut examiner les zones de contact, de friction et de confrontation entre les trois logiques détaillées plus haut. La tendance à isoler chaque signal d'alerte pour le détacher des milieux en interaction et le projeter dans un labyrinthe procédural, saturé de codes, de protocoles et d'outils de communication, contribue à déconstruire ce que de multiples acteurs, dotés de nouveaux ressorts critiques, s'évertuent à rendre tangible en liant plus fortement qu'auparavant les formes de vie, les modes de connaissance et les registres de protestation².

Dans un contexte de renouveau de la critique, qui incorpore de plus en plus d'énoncés « effondrologiques », la question juridique de la protection des lanceurs d'alerte devient presque secondaire : si elle reste importante, du fait de l'inertie de systèmes de pouvoirs et d'intérêts constitués, il importe de doubler le regard porté sur le sort des lanceurs par une attention à la trajectoire des alertes, en organisant autrement leur discussion publique et le passage à l'action collective. Soit une manière d'éviter que le fossé ne s'approfondisse encore entre les univers de la régulation et les expériences vécues à partir desquelles s'engendrent les prises sensibles sur le monde. 

2. Le conflit des OGM, en ouvrant un espace aux alternatives, a fonctionné comme un laboratoire collectif en monde ouvert, poussant à réinterroger l'incarnation de tout un ensemble de biens et de valeurs, de la santé à la biodiversité, en passant par les modèles agricoles.

Le rôle des chercheurs dans l'alerte en santé environnementale

S'il y a des alertes dans le domaine du médicament, c'est que les essais préalables à la mise sur le marché ne permettent pas de détecter tous leurs effets indésirables ; s'il y en a dans le champ des maladies infectieuses, c'est que de nouvelles formes de parasites apparaissent ou pénètrent sur le territoire ; s'il y en a en santé environnementale, c'est parce que le système de tests préalables à la mise sur le marché des substances est limité, et que toutes les menaces environnementales liées aux facteurs naturels ne sont pas facilement prévisibles et contrôlables.

Nous nous posons ici la question du rôle de la recherche scientifique dans l'émergence de ces alertes. Cela nécessite d'articuler ce rôle, de le contraster avec celui de la surveillance en santé environnementale, la sœur de la recherche, et dont le rôle est primordial dans l'alerte, et, dans un modèle idéal que nous esquisserons, complémentaire de celui de la recherche. Si la recherche peut concourir à la mise à jour des alertes, et elle l'a fait de nombreuses fois par le passé, cette implication soulève plusieurs interrogations importantes, dont celle de l'efficacité d'un système fait pour construire des théories complexes sur la nature, qui fonctionne, d'une certaine façon, sur un régime de lenteur et dont les canaux de diffusion traditionnels ne sont pas orientés vers les décideurs ; or, dans le contexte de l'alerte, le rapport entre rapidité de réaction et certitude du signal tend à être inversé par rapport à ce qu'il vaut dans la recherche.

Quelques exemples d'alertes en santé environnementale

L'univers des alertes possibles est gigantesque. Notre espèce a créé ou répertorié plus de 130 millions de substances chimiques ; le nombre de molécules commercialisées au-dessus d'une tonne par an et par acteur dans l'Union européenne est probablement supérieur à 22 000¹, et les exigences de tests toxicologiques étant limitées (par exemple pour ce qui est de l'identification des perturbateurs endocriniens [17]) et les dossiers assez fréquemment incomplets, on ne peut considérer que le système d'enregistrement de la loi Reach² constitue un filtre totalement efficace avant la

commercialisation d'une substance. Le cadre réglementaire est différent dans d'autres secteurs, comme ceux des cosmétiques, des additifs alimentaires ou des appareils médicaux, mais similaire dans sa logique et donc probablement pas plus sûr du point de vue de la protection de la santé. D'ailleurs, pour les médicaments, qui sont bien plus testés (mais potentiellement plus dangereux), une surveillance après la mise sur le marché existe, *via* la pharmacovigilance.

Il est donc important de disposer d'un système de détection des alertes sanitaires capable d'identifier les dangers liés à l'exposition, généralement à « faible » dose, aux substances commercialisées, ainsi que ceux provenant d'autres sources, comme par exemple les déchets ou les résidus de médicaments dans les milieux.

Nous prendrons deux exemples, qui se situent aux deux extrêmes et permettent de contraster les rôles de la recherche et de la surveillance dans la détection des alertes en santé environnementale : l'alerte sur les effets de la pollution atmosphérique et celle concernant le bisphénol A.

Les effets du bisphénol A

Quand ils inventent le polycarbonate en 1953, les chimistes de Bayer et de General Electric pensent avoir trouvé un plastique miraculeux : solide et transparent comme le verre (bien que légèrement teinté initialement) mais beaucoup plus résistant aux chocs, avec une assez bonne tenue à la chaleur. Il trouve de nombreuses utilisations, d'abord dans l'industrie électrique, puis, à partir des années 1980, pour les phares automobiles et des contenants alimentaires comme les biberons, les bonbonnes d'eau... Le bisphénol A est aussi utilisé dans les résines époxy tapissant l'intérieur des boîtes de conserve métalliques. Mais une quarantaine d'années après l'invention du polycarbonate, en 1992, David Feldman, un endocrinologue américain, découvre au cours d'expérimentations sur des cultures de levure une activité œstrogénique, qu'il attribue d'abord aux levures. Toutefois l'activité subsistant en absence de levures, le Dr Feldman fait l'hypothèse qu'elle provient du contenant plutôt que du contenu. Effectivement, il démontre que le bisphénol A est généré lors du processus de stérilisation à haute température (l'autoclavage) des boîtes en polycarbonate utilisées pour préparer le milieu de culture des levures [38]. Cette découverte n'est pas si surprenante puisque le polycarbonate est obtenu par polymérisation du bisphénol A, et que les propriétés œstrogéniques du bisphénol A avaient été identifiées dès les années 1930 par le Dr Dodds, qui cherchait à développer des œstrogènes de synthèse pour

Rémy Slama

Inserm, équipe d'épidémiologie environnementale, Institute for Advanced Biosciences (IAB), Centre de recherche Inserm-CNRS-université Grenoble-Alpes, Grenoble

Les références entre crochets renvoient à la Bibliographie générale p. 56.

1. Voir ECHA (European Chemicals Agency) <https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals/registered-substances>

2. Reach (enregistrement, évaluation et autorisation des produits chimiques) : règlement entré en vigueur en 2007 au sein de l'Union européenne visant à mieux protéger la santé humaine et l'environnement contre les risques liés aux substances chimiques, tout en favorisant la compétitivité de l'industrie chimique de l'UE. Il encourage également des méthodes alternatives pour l'évaluation des dangers liés aux substances afin de réduire le nombre d'essais sur animaux.



concevoir un médicament prévenant le risque d'issue de grossesse défavorable³.

La découverte fortuite du Dr Feldman a lieu au moment de la naissance du concept de perturbation endocrinienne [6]. Les toxicologues et les endocrinologues, puis à compter des années 2000 quand des techniques sensibles et relativement peu chères de dosage du bisphénol A dans les fluides humains deviennent disponibles, les épidémiologistes, s'intéressent à la question de ses effets. Les publications référencées dans la base biomédicale PubMed sur le bisphénol A passent de quelques dizaines par an dans les années 1980 à plus de 800 après 2010. La substance se révèle capable de perturber de nombreuses modalités endocriniennes, au-delà de son interaction avec les récepteurs aux œstrogènes (activité anti-androgénique, perturbation thyroïdienne, du récepteur PXR, du récepteur des lipides PPAR pour la forme halogénée du bisphénol A... [15]) et d'induire de nombreux effets *in vivo* à très faible dose. L'étude américaine de biosurveillance NHANES de 2003-2004 révèle une contamination généralisée de la population par le bisphénol A [8].

En Europe, l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) fixe en 2006 une première dose journalière tolérable à 50 µg/kg de poids corporel par jour. Elle sera abaissée à 4 µg/kg en 2015, l'EFSA reconnaissant des effets à une exposition d'environ 600 µg/kg de poids corporel par jour et appliquant un facteur d'incertitude de 150. La substance est interdite dans les biberons en France en 2010 (texte appliqué à toute l'UE en 2011) puis dans l'ensemble des matériaux en contact avec les aliments en 2015 (l'UE a suivi à nouveau, en restreignant la décision aux contenants alimentaires destinés aux enfants jusqu'à 3 ans). En 2017, à la suite d'une évaluation approfondie coordonnée par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses), l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) place le bisphénol A sur la liste des substances très préoccupantes prévue par la loi Reach, décision sans conséquence réglementaire immédiate mais qui préfigure souvent de nouvelles restrictions d'usage. Voilà pour le résumé succinct de l'histoire technico-réglementaire du bisphénol A durant une soixantaine d'années.

1952 : l'épisode du smog londonien

Revenons au milieu du xx^e siècle : en décembre 1952, un pic de pollution touche Londres. Ce *smog* (contraction de *smoke* et *fog*) est très rapidement suivi d'un accroissement de la mortalité, avec un impact total qui sera estimé à une augmentation de 50 % de la mortalité les deux mois suivants [5]. Cette augmentation est très

3. Dodds avait alors écarté le bisphénol A au profit d'une autre molécule à l'activité œstrogénique plus puissante, connue plus tard sous le nom de DES ou Distilbène, avec des conséquences sanitaires désastreuses pour la descendance des femmes à qui on l'avait prescrit. Voir par exemple Shrager et Potter, 2004 : <https://www.aafp.org/afp/2004/0515/p2395.html>

rapidement documentée grâce au suivi hebdomadaire de la mortalité à Londres ; il existe aussi un réseau de capteurs de pollution mesurant les oxydes de soufre, avec des données horaires, qui permettent de quantifier l'ampleur du pic de pollution. Il n'y a pas d'épisode de grippe ou d'autre épidémie en cours ni de grand froid, donc les explications alternatives sont écartées.

Du point de vue de la détection de l'alerte, le bisphénol A constitue un exemple de problème identifié par la communauté scientifique⁴. Le *smog* de Londres fournit, lui, un exemple où le danger – le nuage de pollution – était d'emblée visible par les citoyens et par les décideurs ; la rapidité de ses conséquences et l'absence d'explication concurrente ont rendu l'établissement du lien de cause à effet très simple, sans besoin d'outils scientifiques élaborés.

Contraster les rôles de la surveillance et de la recherche dans l'alerte en santé environnementale

Il est tentant, à partir de ces deux exemples, de proposer un modèle de l'alerte en santé environnementale schématisant le rôle des principaux acteurs. Alerte vient de l'ancien français à l'herbe, sur ses gardes, qui dérive de l'italien *erta*, hauteur : la surveillance, c'est le soldat qui scrute du haut de sa tour pour s'assurer que les ennemis ne cherchent pas à pénétrer le territoire ; le « savant » est au fond de son antre à essayer de construire de nouveaux moyens de sonder les airs ou les profondeurs de la terre d'où pourraient venir de nouveaux périls. Cette image pose un contraste entre la surveillance, qui quadrille systématiquement le connu, et la recherche, qui explore l'inconnu de façon systématique.

On distinguerait ainsi les alertes selon la nature (l'intensité) du signal : soit l'alerte est « visible » à partir de données disponibles en routine sur l'environnement ou la santé ; soit la « substance » ou ses effets échappe au système de surveillance, et c'est à la recherche de la capturer. Cette détection peut déclencher une procédure de caractérisation du danger plus précise (quel est l'ensemble du spectre des pathologies qui peuvent être attendues du fait de l'exposition ?), et éventuellement une étape de quantification du risque (quel est le nombre de cas ou d'années de vie en bonne santé perdues à l'échelle de la population attribuables à cette exposition ?). Ces éléments peuvent, seuls ou collectivement, être suffisants pour entraîner des mesures de gestion. Ces dernières sont du ressort des politiques, alors que les étapes précédentes sont aux mains du système de recherche-surveillance-expertise, qui pourrait (devrait) intervenir à nouveau pour quantifier l'efficacité

4. Au moins du point de vue de l'identification des effets du bisphénol A. Pour ce qui est des premières descriptions de la présence de la molécule dans la population générale, dans certains pays comme les États-Unis, où l'agence de santé publique dispose d'un laboratoire de dosage de pointe, les premières données d'ampleur viennent des systèmes de surveillance (l'enquête de biosurveillance NHANES des CDC [Centers for Disease Control]).

et l'efficacité des mesures de gestion prises, ou de leur absence (figure 1). Ce schéma idéal est probablement trop simple pour être vrai. Comme tout modèle, il peut toutefois servir de guide à un questionnement critique.

Examinons donc cette proposition selon laquelle les alertes sont détectées par les systèmes de surveillance si leur signal est plutôt fort, immédiat et monofactoriel, et les alertes de nature opposée – aux signaux plus faibles, aux effets décalés dans le temps par rapport à l'exposition environnementale, et de nature multifactorielle – sont plutôt du ressort de la recherche (figure 2). L'exemple du bisphénol A rentre bien dans cette seconde catégorie : aucune institution n'a probablement cherché à surveiller cette molécule quand elle a commencé à être utilisée dans les contenants alimentaires. La molécule était, aux niveaux auxquels elle migrait dans les contenants alimentaires, très difficile à détecter avec les outils utilisés en routine dans les années 1990. Ses effets, survenant plutôt à moyen et long termes, ne sont pas spécifiques à l'exposition au bisphénol A (l'expérimentation animale suggère que le risque de survenue de pathologies chroniques aussi variées que le diabète de type 2, le surpoids, probablement les cancers du sein et de la prostate, pathologies très fréquentes en l'absence d'exposition au bisphénol A, pourraient être augmentés par l'exposition au bisphénol A). La surveillance de la molécule seule n'aurait probablement rien donné, et c'est en « croisant » exposition et pathologie que l'on a fait émerger le signal – que l'on peut donc bien qualifier de multifactoriel.

Autre exemple, celui du Distillbène : le Dr Herbst a eu conscience d'un problème après avoir diagnostiqué, dans son hôpital du Massachusetts, plusieurs cas d'adénocarcinomes du vagin à cellules claires chez des jeunes filles de moins de 20 ans, alors que la pathologie survient généralement après la ménopause. Il a mis en place une étude cas-témoins, en pensant à interroger les mères de ces jeunes femmes sur la prise de Distillbène pendant la grossesse, qui a démontré l'implication du

médicament dans la survenue du cancer [28]. Ici, le rapport signal/bruit était fort (du fait de la spécificité de la maladie chez les jeunes femmes), mais l'effet fortement décalé dans le temps (avec 15 à 20 ans entre l'exposition et la maladie) ; il aurait pu être détecté par un système de surveillance, mais la pharmacovigilance était très peu développée à l'époque. On est ici face à un signal de nature intermédiaire, qui serait vers le centre de la figure 2.

Dans le cas d'une vague de chaleur, le signal a des effets assez forts et immédiats ; la situation est du ressort de la surveillance aujourd'hui (ce qui n'empêche pas les chercheurs de se poser des questions sur les conséquences de la température sur des effets autres que les pathologies cardiovasculaires), mais elle lui a échappé en 2003 en France car nous ne disposions pas d'un système de surveillance de la mortalité en temps réel et n'avions pas intégré la notion que les vagues de chaleur tuaient, malgré des publications scientifiques sur les vagues de chaleur de Chicago de 1995 [16] et sur l'impact en France des vagues de chaleur de 1976 et 1983 [61]. Cela illustre que la position d'un problème sur le territoire de la figure 2 est mouvante : un problème qu'on qualifierait initialement de multifactoriel comme la température (dans la mesure où il faut croiser les données sur la température et la mortalité, par exemple, pour l'identifier) peut devenir monofactoriel quand les effets sanitaires du facteur ont été reconnus ; il suffit alors de suivre le facteur environnemental dans le temps pour identifier les alertes, comme on le fait aujourd'hui pour les vagues de chaleur.

Ces exemples semblent confirmer la validité de la distinction de la figure 2. En fait, ils illustrent aussi son caractère tautologique : la surveillance est – par définition – le fruit de connaissances scientifiques accumulées au cours des ans et jugées suffisamment importantes par les pouvoirs publics pour être pérennisées et agrégées dans les outils institutionnels ; la recherche, c'est le reste, les zones mal connues.

figure 1

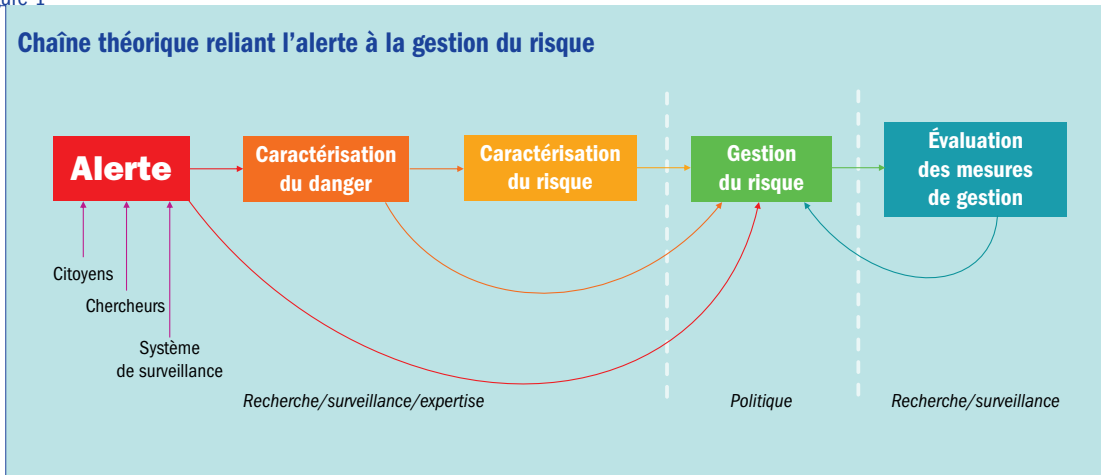
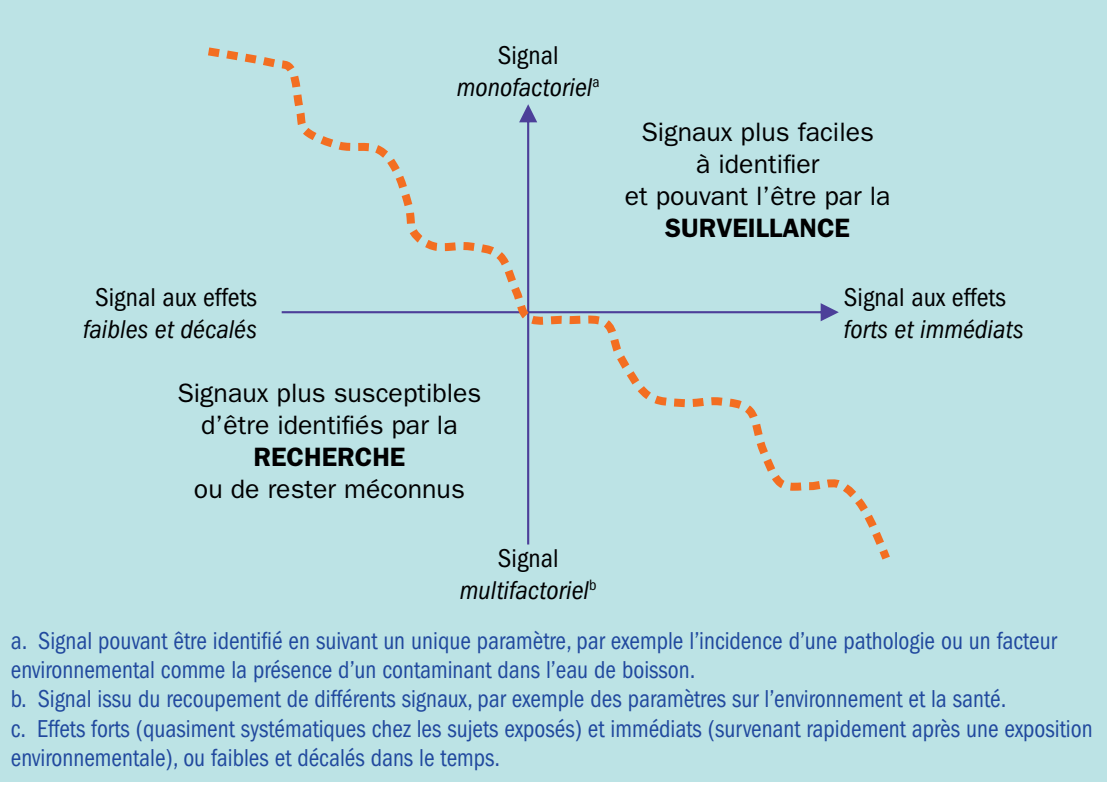




figure 2

Distinction des alertes selon le type de signal généré, monofactoriel^a ou multifactoriel^b, et selon les effets de ce signal^c



- a. Signal pouvant être identifié en suivant un unique paramètre, par exemple l'incidence d'une pathologie ou un facteur environnemental comme la présence d'un contaminant dans l'eau de boisson.
- b. Signal issu du recoupement de différents signaux, par exemple des paramètres sur l'environnement et la santé.
- c. Effets forts (quasiment systématiques chez les sujets exposés) et immédiats (survenant rapidement après une exposition environnementale), ou faibles et décalés dans le temps.

tableau 1

La surveillance de l'environnement et de la santé en France. Aperçu des caractéristiques de santé et des principaux facteurs environnementaux surveillés dans chaque milieu sur une fraction importante du territoire. La qualité des données peut varier d'un paramètre à l'autre

		Surveillance de la contamination des milieux	
Air extérieur	Air intérieur	Eau de boisson	
<ul style="list-style-type: none"> ● Particules (PM2,5, PM10) ● Oxydes d'azote et de soufre, ozone, benzène, CO ● « Métaux lourds » (Pb, Cd, As, Ni), HAP ● Surveillance « permanente », surtout en milieu urbain (AASQA, Ineris) ● Paramètres météorologiques (Météo-France) ● Pollens (RNSA) 	<ul style="list-style-type: none"> ● Formaldéhyde, benzène, CO₂ (établissements d'accueil d'enfants jusqu'à 6 ans, établissements du 1^{er} et 2nd degrés, à partir de 2018-2023) 	<ul style="list-style-type: none"> ● Micro-organismes ● Nitrates ● Quatre trihalométhanes ● Quatre pesticides organochlorés*, autres pesticides (liste variant selon les zones) ● Paramètres physiques (pH, turbidité...) ● Fréquence de mesure variable selon la taille de l'unité de distribution (de plusieurs fois par an à une fois tous les dix ans) ● Base SISE-EAUX 	

AASQA : associations agréées de surveillance de la qualité de l'air.
 HAP : hydrocarbures aromatiques polycycliques.
 Ineris : Institut national de l'environnement industriel et des risques.
 RNSA : Réseau national de surveillance aérobiologique.
 Base SISE-EAUX : Système d'information des services Santé-Environnement-Eau.
 ENNS : Étude nationale nutrition santé.
 SurSaUD : Surveillance sanitaire des urgences et des décès.
 Voir aussi Sinno-Tellier S. et al. [57].

En fait, si l'information qualitative de la figure 2 est triviale, ce n'est pas le cas de sa dimension quantitative, qui est cruciale. Une analyse rigoureuse de l'efficacité du système d'alerte impliquerait de pouvoir répondre aux deux questions essentielles : premièrement, quelle proportion des signaux forts, ou issus de champs connus, le système de surveillance actuel identifie-t-il ? Deuxièmement, la recherche est-elle en mesure de prendre en charge l'identification du reste ?

Alerte et surveillance

Concernant la première question, il faudrait pouvoir justifier que le système de surveillance n'est pas un filet avec de trop grosses mailles – ou que ses lacunes ont été réfléchies. La question pourrait être abordée par deux angles complémentaires : d'une part, concernant les dangers identifiés dormants (les surprises du connu), il faudrait savoir quelle fraction des connaissances pertinentes issues de la recherche en santé environnementale et des alertes passées est entrée dans le système de surveillance. D'autre part, si on considère la composante de l'alerte tournée vers l'inconnu, la nouveauté (les surprises de l'inconnu, les « nouveaux » agents infectieux, produits chimiques, comportements...), il faudrait estimer l'aptitude à identifier les « vilains » parmi ces nouveaux facteurs.

Répondre à ces questions impliquerait de confronter les besoins liés à ces deux approches avec ce qui est surveillé aujourd'hui. Cette surveillance (succinctement résumée dans le tableau 1) concerne des événements de santé et des facteurs environnementaux. Elle porte la

trace d'une focalisation historique sur les maladies infectieuses, jusqu'aux années 1980, suivie d'une ouverture à la santé environnementale à partir des années 1990 [34]. Elle s'appuie sur une surveillance des pathologies (essentiellement mortalité, admissions aux urgences et cancers, en-dehors des maladies infectieuses surveillées) et une surveillance de l'environnement. La surveillance des pathologies est fondamentale dans le cas de facteurs ayant des effets à court terme (les vagues de chaleur, les particules) mais généralement moins utile pour les facteurs n'ayant d'effets forts qu'à long terme, ou pour lesquels la fraction étiologique (la fraction d'une maladie donnée expliquée par ce facteur) est faible, ce qui est le cas de la majorité des facteurs environnementaux bien étudiés aux doses actuellement rencontrées en Europe.

D'où l'importance de la surveillance de l'environnement. Pour évaluer son efficacité, il faudrait dresser un inventaire précis des contaminants suivis dans chaque milieu (air, eau, alimentation, milieux naturels, milieu professionnel, dans l'organisme humain de la population dans le cas de la biosurveillance, voir le tableau 1) et discuter la qualité des systèmes de surveillance correspondants. Un examen rapide de cette liste suggère que, en termes de déterminants sanitaires, dans les principaux milieux, on ne surveille que les molécules bien connues, les dangers certains du passé. Le système, jusqu'au début du siècle, était peu tourné vers les déterminants nouveaux ; dans le champ des polluants chimiques, cela inclut au premier plan les substances récemment commercialisées. La situation est en train de

		Surveillance de la santé	
Alimentation	Organisme humain	Échelle nationale	Échelle régionale/départementale
<ul style="list-style-type: none"> • Nombreux contaminants : études de l'alimentation totale (EAT). Intervalle de plusieurs années (dernière étude : chez l'adulte, 2007-2009, 445 substances ; chez l'enfant, 2011-2012, 502 substances). Base représentative du point de vue des aliments et du territoire 	<ul style="list-style-type: none"> • Base représentative pour la tranche d'âge 6-74 ans (2014, publication à venir). ENNS (adultes, 42 substances, 2006) • Données sur 130 polluants organiques et métaux/métalloïdes chez la femme enceinte (à l'accouchement, non représentatives, 2011**) 	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalité • Cancers de l'enfant • Consommation de soins • Système SurSaUD (admission aux urgences, décès) • Maladies à déclaration obligatoire*** • Intoxications au monoxyde de carbone 	<ul style="list-style-type: none"> • Cancers de l'adulte (15 départements) • Malformations congénitales (environ 20 % du territoire)

* Aldrine, dieldrine, heptachlore et heptachloroépoxyde, interdits d'usage en agriculture.

** Voir <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Environnement-et-sante/2016/Impregnation-des-femmes-enceintes-par-les-polluants-de-l-environnement-en-France-en-2011-Tome-1-polluants-organiques> et <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Environnement-et-sante/2017/Impregnation-des-femmes-enceintes-par-les-polluants-de-l-environnement-en-France-en-2011-Tome-2-metaux-et-metalloides>

*** 32 maladies infectieuses, ainsi que deux maladies non infectieuses (le mésothéliome et le saturnisme chez l'enfant mineur, c'est-à-dire une plombémie élevée).



changer, avec d'une part la loi Reach, qui est maintenant opérationnelle et permet de mieux lister les nouvelles substances commercialisées, et d'autre part la mise en place par les agences sanitaires d'études concernant plusieurs centaines de molécules, recherchées dans l'organisme ou l'alimentation, comme les études de l'alimentation totale (EAT) [62] et de biosurveillance [18] (tableau 1).

Alerte et recherche

La question du rôle de la recherche dans l'alerte requiert de mettre en regard les caractéristiques attendues d'un système ou d'un acteur de l'alerte et celles du monde de la recherche. On est aujourd'hui loin d'une adéquation entre la recherche actuelle en santé environnementale et les besoins concernant l'alerte. Bien qu'une estimation précise manque, il est clair que la recherche ne génère de données que sur une petite fraction des facteurs présents dans notre environnement.

En effet, la mission de la recherche n'est pas de faire du criblage, de détecter des alertes – d'être réactif – mais de décrire, connaître et comprendre notre monde. C'est une démarche plutôt en profondeur (le chercheur cherche à construire une théorie complète de la nocivité d'une substance intégrant des connaissances sur les mécanismes moléculaires fins et les données à l'échelle des organes, organismes, populations animales et humaines) avant de couvrir « en surface ». D'où une certaine tendance à creuser les facteurs bien connus qui ne relèvent plus vraiment de l'alerte. Le monde de la recherche est structurellement lent et avide de connaissances fortes, qu'il structure dans des théories, plutôt qu'« alerte ». Face à une menace émergente, son réflexe sera généralement de comprendre et combler les incertitudes plutôt que d'inciter à l'action et à la prévention. En d'autres termes, si le principe de précaution, qui est un principe d'action, est en vigueur pour les décideurs – en théorie du moins –, les scientifiques fonctionnent avant tout selon un principe de compréhension.

Cela a une autre conséquence liée à la diffusion de l'information. Très schématiquement, la science fonctionne sur une logique où il y a de nombreux débats internes et un niveau de preuve assez élevé avant qu'il y ait diffusion en dehors du cercle des chercheurs travaillant sur la question, selon une temporalité :

hypothèse → compréhension, confirmation (lente)
→ diffusion.

Alors que la réactivité liée à l'alerte nécessite plutôt d'être dans le modèle :

signal → validation (rapide) → diffusion → confirmation,
compréhension.

Cependant la recherche peut être un acteur important de l'alerte en santé environnementale. Certaines de ses limitations pour remplir cet objectif peuvent être compensées en interne ou par d'autres acteurs. Par exemple, les agences et les ONG peuvent jouer le rôle de veille, de diffusion et de « traduction » des résultats scientifiques auprès des décideurs et de la société.

Elles pourraient (en fait, elles le font déjà dans une certaine mesure), par une veille intense, se saisir de signaux présents dans la littérature scientifique, que la prudence et le manque de liens des chercheurs avec les décideurs n'ont pas fait émerger. Ensuite, l'absence d'adéquation avec les exigences d'un système d'alerte complet ne signifie pas que la recherche ne peut pas du tout contribuer de façon non négligeable à l'alerte. Enfin, la recherche a de nombreux atouts pertinents pour l'alerte : une approche qui s'appuie sur des acteurs encore relativement autonomes les uns des autres (tant qu'il subsistera une recherche non finalisée), ce qui peut permettre de couvrir des zones délaissées par les connaissances institutionnalisées ; une aptitude structurelle à aborder, gérer l'incertitude et à la quantifier, incertitude qui est aussi inhérente à l'alerte et à sa gestion.

Quels sont les outils de la recherche les plus pertinents pour nourrir l'alerte ? Les besoins sont d'identifier, même avec un taux d'erreur toléré (de faux positifs et faux négatifs) relativement élevé par rapport aux standards de la recherche, des signaux faibles correspondant à un nombre potentiel de facteurs environnementaux très importants, susceptibles d'être présents dans de nombreux milieux et de se manifester parfois à long terme, y compris dans la descendance de la génération exposée, avec des effets cliniques très variables (allergies, troubles neurologiques, du développement, cardiovasculaires, cancers...).

Cela implique de disposer de systèmes de criblage à assez haut débit, tant avec une approche expérimentale (la toxicologie) que chez l'humain (figure 3). Chez l'humain, la palette des outils commence avec les études écologiques, qui peuvent être vues comme des outils à « haut débit » par rapport aux autres approches épidémiologiques. Le prix à payer est généralement un niveau de preuve faible du fait de l'absence de données pouvant être croisées au niveau individuel (elles le sont à un niveau d'ordre supérieur, agrégé ; par exemple, le quartier) empêchant de corriger efficacement les biais de confusion (la « fallacie écologique »), et entraînant une erreur de mesure sur les expositions en général conséquente. En plus de ces limitations méthodologiques, l'approche est en pratique totalement dépendante de données disponibles en routine sur les facteurs environnementaux et la santé, issues généralement de la surveillance, et est donc, dans de nombreux pays d'Europe et notamment en France, peu en mesure de considérer une vaste palette d'expositions et de paramètres de santé (tableau 1), comme on l'attendrait d'une approche à haut débit. Cela changera avec le développement de la biosurveillance.

À l'autre extrême, il faut mentionner les très grandes cohortes (« grandes » si on souhaite pouvoir s'intéresser à des pathologies rares comme certains cancers) ; celles-ci doivent inclure de vastes bibliothèques et des prélèvements biologiques répétés chez chaque sujet, nécessaires à la caractérisation précise de l'exposition

figure 3

Les outils de la recherche en santé environnementale : approches plutôt toxicologiques et approches plutôt épidémiologiques

TOXICOLOGIE



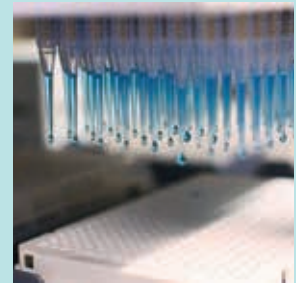
Expériences sur l'humain (1-5/an)



Expériences de toxicologie sur le rongeur (10-100/an)



Expériences sur des espèces alternatives, modèles ex-vivo...



Tests in vitro biochimiques et cellulaires, approches in silico (>10 000/jour)

Débit

Pertinence pour l'humain, niveau de preuve, coût

ÉPIDÉMIOLOGIE



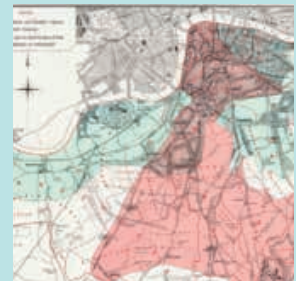
Essais randomisés



Grandes cohortes avec biothèques



Études cas-témoins



Études écologiques

Cohortes « exposome » haut-débit

La possibilité de réalisation d'études écologiques (croisement de bases de données sur les expositions et la santé) dépend de façon centrale de données qui sont essentiellement du ressort de la surveillance.

Source : adapté de [58].

aux substances non persistantes [51], l'essentiel des substances aujourd'hui mises sur le marché. De telles cohortes sont très rares actuellement.

Avec le développement des travaux sur l'exposome⁵, on peut s'attendre à voir émerger un nouveau type

5. L'exposome correspond à la totalité des expositions à des facteurs environnementaux que subit un organisme humain de sa conception à sa fin de vie, en passant par le développement in utero, qui complète l'effet du génome.

d'approche dont le niveau de preuve pourrait être voisin de celui apporté par les cohortes et les approches d'épidémiologie moléculaire allant « en profondeur », et, au moins, capables d'être peu touchées par l'erreur de mesure et les biais de confusion, tout en ayant une aptitude à passer en revue de nombreux contaminants [1, 49], comme les approches écologiques. L'avenir nous dira ce qu'on pourra tirer de ces « cohortes sur l'exposome », si elles se développent.



Après l'alerte

Le rôle de la surveillance et de la recherche ne s'arrête pas une fois l'alerte identifiée. Elles peuvent ensuite permettre de préciser l'étendue des dangers, caractériser le risque (le nombre de cas attribuables aux dangers identifiés), comprendre les mécanismes d'action... Bientôt soixante-dix ans après le fameux épisode de *smog* de Londres ou la mise en évidence de l'effet du tabac sur le cancer du poumon, pollution atmosphérique et tabac restent d'importants sujets de recherche. La recherche peut – et doit – aussi couvrir la question des modalités d'intervention pour remédier au problème (limiter les comportements liés à une émission de pollution dans la population, la consommation de tabac...). Recherche et surveillance devraient aussi intervenir pour évaluer l'efficacité des décisions de gestion prises (figure 1).

Ces deux questions du rôle de la surveillance et de la recherche dans l'alerte ne doivent pas être considérées sans une troisième, qui dépasse le cadre de l'alerte mais est bien sûr fondamentale quand on garde à l'esprit la finalité de l'alerte, à savoir la préservation de la santé publique : avec quelle efficacité l'alerte est-elle traitée, et le risque correspondant, si l'examen de l'alerte confirme qu'il y a risque, géré ? Nous nous garderons bien de répondre en toute généralité, mais on peut remarquer qu'il est paradoxal de constater que, d'après les connaissances actuelles des exemples que nous avons abordés, c'est pour le signal le plus clairement et précocement identifié par la surveillance – la pollution atmosphérique par les particules fines – que le coût sanitaire actuel reste le plus élevé, avec plusieurs dizaines de milliers de décès anticipés chaque année d'après les données d'exposition de 2012, soit de l'ordre d'un décès par millier de personnes chaque année, ce qui est un niveau de risque bien plus élevé que celui qui est visé, et probablement atteint, pour beaucoup de risques environnementaux. On doit aussi rappeler l'exemple archétypal du changement climatique, identifié par la recherche scientifique, en s'appuyant sur les outils de surveillance météorologique, depuis au moins les années 1980 [27], avec la lenteur de réaction qu'on connaît pour ce qui concerne la gestion du risque.

Un examen détaillé de ces enjeux liés à la gestion du risque impliquerait d'interroger les questions du risque acceptable, du dogme des effets avec seuils (qui reste l'hypothèse par défaut de la toxicologie réglementaire, du moins quand on est en dehors des substances cancérigènes, et qui, dans l'exemple du bisphénol A et des particules fines, est utilisée plus ou moins explicitement pour justifier le retard à l'action, en considérant que le problème se restreint aux expositions « élevées » et aux « pics »), de la (faible) place faite aux connaissances scientifiques et aux préoccupations de santé publique par les pouvoirs exécutifs et législatifs [58], et la question de la prise en compte des effets cumulés des expositions combinées [37].

Conclusion

Trop souvent, la recherche a été à la fois l'origine d'une alerte en santé environnementale et l'excuse pour ne pas réagir à cette alerte. On demandait à la recherche et à la surveillance d'en dire plus avant de déclencher des mesures de prévention, sans forcément donner les moyens financiers pour générer davantage qu'une synthèse des connaissances existantes. À l'ère du principe de précaution, on ne peut plus se servir de l'excuse qu'on ne sait pas tout avec certitude pour retarder l'action face à un risque potentiellement important. Ce principe a le mérite de nous faire sortir de la logique « la connaissance puis l'action » pour aller vers une logique « l'action et la connaissance » quand le danger potentiel est majeur. Le principe de précaution n'a rien de révolutionnaire dans sa logique (face à la chute possible d'une météorite sur une zone habitée, on traiterait d'irresponsable le décideur qui demanderait aux scientifiques d'en savoir plus sur la trajectoire prévisible sans simultanément faire évacuer la zone), mais il a tendance à être plus facilement appliqué face à des dangers de nature infectieuse ou des catastrophes « naturelles » que pour des substances mises sur le marché. Il serait important de lever les obstacles à sa plus pleine application en santé environnementale.


Nous avons contrasté, très schématiquement, recherche et surveillance. Espérer qu'on peut combler des systèmes de surveillance peu développés par la recherche est une illusion, ne serait-ce que parce que quand la surveillance n'a pas de quoi se vêtir chaudement, la recherche est en général elle-même enrhumée. En revanche, soutenir fortement les systèmes de surveillance en santé environnementale, en tirant profit des agences existantes, qui ont une grande expertise à la fois sur la santé publique et sur les facteurs environnementaux, permettrait de renforcer la surveillance mais aussi de nourrir la recherche. Rappelons en effet le caractère simpliste de la distinction entre ces deux champs. Les outils de la recherche et ceux de la surveillance sont parfois les mêmes : on peut faire de la recherche avec des systèmes de surveillance (par exemple en s'appuyant sur la surveillance des polluants atmosphériques pour détecter des types d'effets sanitaires juste soupçonnés) et certains outils relevant plutôt typiquement du champ de la recherche (par exemple les cohortes) peuvent servir à la surveillance de certaines pathologies ou comportements. Recherche et surveillance sont ainsi deux sœurs qui s'appuient l'une sur l'autre.

Un système d'alerte performant est une absolue nécessité à l'ère de l'Anthropocène, du changement global, d'un maillage de systèmes de communication, transport et d'interdépendances planétaires particulièrement complexes. Ce système passe par la surveillance de l'environnement et des pathologies avec une bonne finesse temporelle et spatiale. Un exercice de cartographie des alertes potentielles, et de leur couverture,

serait bienvenu. Nos sociétés n'ont pas de vision globale de la détection de l'alerte en santé environnementale. Il existe bien des systèmes d'alerte spécifiques, qui se sont construits comme une accumulation de leçons sur les catastrophes passées (la surveillance des polluants atmosphériques, des vagues de chaleur, le dispositif SurSaUD [Surveillance sanitaire des urgences et des décès]), mais nous ne sommes pas dans la situation où le criblage du champ des alertes possibles est fait de façon raisonnée.

En complément, nous avons besoin d'un système offrant une grille de lecture, une hiérarchie des signaux identifiés. L'approche du « fardeau global des maladies » permet en principe d'établir cette hiérarchie des problèmes. Avec leurs moyens limités dédiés pour la protection de la santé, les pouvoirs publics sont comme des parents face à une foule de bébés en pleurs, et qui doivent identifier ceux pour qui une intervention urgente est requise. Les particules, le bisphénol A, les champs électromagnétiques, les nanoparticules, combien de mois d'espérance de vie en bonne santé perdus ? L'implémentation actuelle de l'approche du fardeau global des maladies, depuis l'étranger et à partir de données d'exposition et d'incidence imparfaites sur les pays d'Europe, et avec une mauvaise prise en compte de nombreux facteurs environnementaux faute de données et de connaissances, pour stimulante et bienvenue qu'elle soit, n'est pas totalement satisfaisante. Il est paradoxal de constater qu'on dispose aujourd'hui d'un baromètre hiérarchisant la perception sociétale des problèmes sanitaires et environnementaux, par voie de sondage, sans pouvoir vraiment le mettre en parallèle avec un outil similaire quantifiant l'impact « objectif » de ces facteurs. L'implémentation française (ou européenne) d'une telle approche du fardeau global des maladies avec des données d'exposition précises permettrait de guider la décision publique.

Les modalités de cette décision doivent elles aussi être considérées avec attention. En effet, le système d'alerte en santé environnementale ne peut être examiné sans un regard critique sur ce qui est fait en amont et en aval de l'alerte. En amont, l'alerte ne peut se substituer à un système de contrôle performant des substances avant leur commercialisation : la meilleure façon de gérer les alertes est d'éviter leur survenue, surtout dans une société où retirer du marché des substances déjà commercialisées est généralement très lent et compliqué. Cela implique des efforts dans le développement des tests de criblage toxicologiques, permettant d'identifier des effets de la substance ou du produit candidat sur un événement appartenant au mécanisme d'un effet adverse (*adverse outcome pathway*, ou AOP) ou sur l'effet adverse lui-même, à court et long termes, pour un nombre conséquent d'effets adverses (cancérogènes, reprotoxiques, perturbant le système endocrinien, nerveux, les atteintes à l'environnement...); cela implique aussi d'augmenter les exigences de tests à réaliser pour les substances susceptibles d'entrer en contact avec l'organisme ou l'environnement avant leur mise sur le marché, et de préciser les modalités de gestion en cas d'effet adverse détecté [17].

En aval, la question de l'identification des alertes ne doit pas être l'arbre cachant la forêt de la question de leur traitement. Ici, un baromètre quantifiant l'impact des principaux déterminants de la santé rendra moins facile de laisser de côté un des facteurs majeurs, et permettra d'augmenter la transparence des arbitrages politiques. Un renforcement du cadre législatif, plaçant plus haut la préservation de la santé, rendant la prise en compte des connaissances scientifiques plus impérative, et plus explicite la façon de fixer les seuils ou les risques acceptables, serait aussi d'un grand secours pour renforcer la courroie reliant l'alerte à la gestion du risque. 



Les acteurs de l'alerte

La détection et le recueil des alertes sont confiés à des organismes publics qui mettent en œuvre une expertise pour analyser les signaux et proposer des mesures. Les citoyens peuvent participer par un site de signalement pour les alertes en matière de santé mais aussi *via* les associations ou syndicats.

La veille sanitaire, le repérage et le traitement des alertes sanitaires

Jean-Claude Desenclos
Santé publique
France

Le concept d'alerte et, en conséquence, les systèmes de veille et d'alerte ont beaucoup évolué ces vingt dernières années, que ce soit en France, en Europe ou au niveau mondial. L'approche « administrative » d'hier, basée principalement sur des listes de maladies à déclaration obligatoire, est devenue une approche beaucoup plus fonctionnelle, la veille sanitaire (*epidemic intelligence* pour les Anglo-Saxons), qui privilégie l'identification et l'analyse précoces de signaux d'alerte à partir de sources multiples.

Les principes

La veille sanitaire est définie comme « la collecte, l'analyse et l'interprétation en continu par les structures de santé publique des signaux pouvant représenter un risque pour la santé publique dans une perspective d'anticipation, d'alerte et d'action précoce » [14]. Il s'agit de l'évolution du concept de surveillance, qui, organisée en systèmes ciblant des priorités définies *a priori*, ne peut couvrir tous les dangers et risques pour la santé, en particulier ceux qui ne sont pas surveillés en routine ou qui sont émergents. Ce concept est né avec celui de la sécurité sanitaire, qui implique de couvrir l'ensemble des risques.

L'image du « syndrome du lampadaire » a ainsi été utilisée lors des débats parlementaires préalables à la loi de 1998 créant les agences sanitaires : « *Le problème, c'est justement ce qui n'est pas sous le lampadaire!* »¹. La canicule de 2003, dont la détection, l'évaluation réactive de l'impact sur la santé et la prévention n'avaient pas été anticipées avant que la crise ne soit visible par tous, a conforté notre pays dans cette évolution. L'épidémie mondiale de Sras, la même année, a fortement influencé la révision du règlement sanitaire international (RSI) en 2005² et la création, pour les maladies infectieuses, du Centre européen de prévention des maladies (ECDC)³.

Outre les systèmes spécifiques de surveillance à visée d'alerte, la veille sanitaire inclut le signalement aux autorités de santé des situations ou événements susceptibles de menacer la santé, la surveillance non spécifique ou syndromique (en France, Santé publique France [SpF] a mis en place suite à la canicule de 2003

1. « Les conditions du renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme en France », Sénat, séance du 23 octobre 1996.

2. <https://www.who.int/ihr/publications/9789241580496/fr/>

3. <http://ecdc.europa.eu/en/>

Les références entre crochets renvoient à la Bibliographie générale p. 56.

le système SurSaUD (Surveillance sanitaire des urgences et des décès), qui intègre la remontée et l'analyse en temps réel des données issues des résumés de passages aux urgences, de SOS Médecins, et de mortalité⁴), la veille internationale et l'utilisation de toute autre source d'information comme la veille scientifique, les médias et les réseaux sociaux [14].

Le principe est d'identifier, à partir de sources multiples, des signaux d'alerte pour les analyser précocement. Le signal peut être quantitatif (augmentation d'un indicateur d'un système de surveillance spécifique au-delà d'un seuil statistique ; prévision par Météo-France de températures dépassant les seuils d'alerte définis *a priori*...) ou qualitatif (signalement à l'agence régionale de santé d'une maladie à déclaration obligatoire nécessitant une action immédiate ; signalement par un médecin, laboratoire ou toute autre source d'un événement de santé perçu comme inhabituel, par exemple un syndrome infectieux perçu comme inhabituel dans une collectivité ; exposition environnementale d'une population à un agent potentiellement dangereux ; détection d'un virus grippal ayant des caractéristiques pandémiques ; agrégat de cancer...).

Un portail des signalements est mis en place par le ministère pour permettre aux professionnels de santé et particuliers de signaler un événement de santé indésirable ou susceptible de représenter un danger pour la santé. Le portail permet de rediriger le signalement

vers l'Agence de santé appropriée⁵. Par ailleurs un site internet sécurisé placé sous l'autorité de la Commission de déontologie et des alertes en matière de santé publique et d'environnement (cnDAspe), a été ouvert pour recueillir, des signalements d'alertes issus de la société civile en matière environnementale et de santé publique⁶. La cnDAspe a la responsabilité, après analyse, de transmettre ces signalements aux ministres compétents et d'assurer le suivi de leurs réponses, tout en garantissant la protection de ceux qui le signalent.

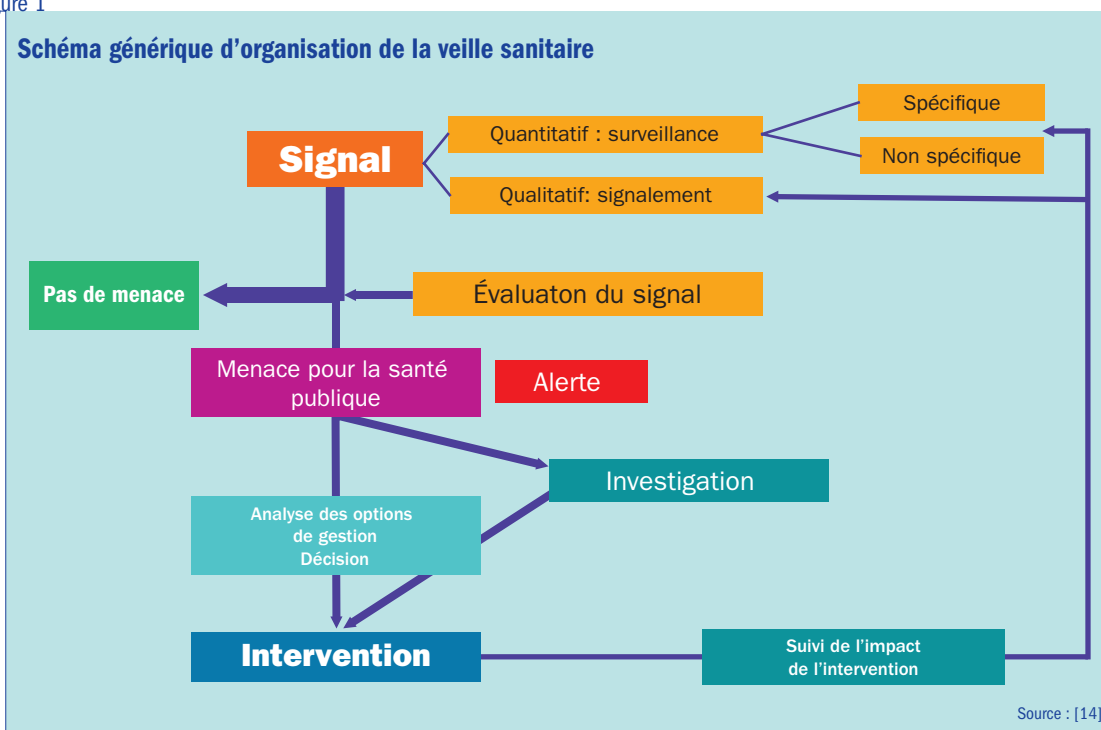
Les signaux doivent faire systématiquement l'objet d'une confirmation, d'une analyse et d'une interprétation (figure 1). Les signaux deviennent alertes si, lors de l'analyse, on conclut que l'événement détecté constitue une menace pour la santé publique. Plusieurs critères interviennent dans cette analyse.

1. S'agit-il d'un événement grave ?
2. Est-il inattendu ?
3. Quel est le risque de diffusion dans la population ?
4. La capacité de réponse du système de santé publique est-elle suffisante pour y faire face ?
5. L'événement en question est-il évitable ou peut-on réduire son impact sur la santé par des mesures efficaces et faisables ?
6. Quel est son impact social, politique et médiatique (réel ou potentiel) ?

5. https://signalement.social-sante.gouv.fr/psig_ihm_utilisateurs/index.html#/accueil

6. <http://www.alerte-sante-environnement-deontologie.fr>

figure 1





Alerte en santé publique

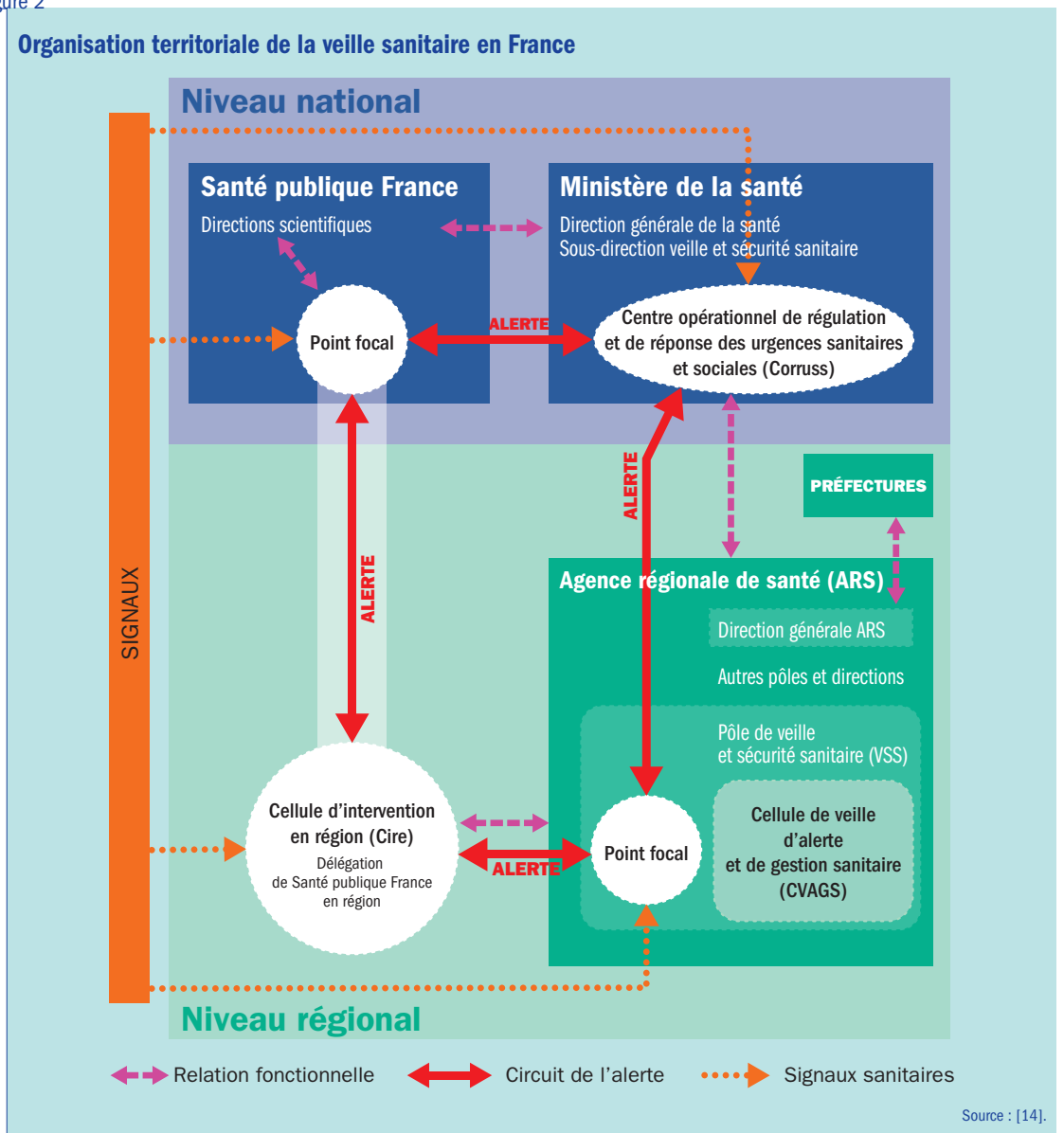
Bases réglementaires et organisation de la veille sanitaire

La fonction de veille sanitaire et d'alerte dispose d'une base réglementaire dans chaque pays et aussi au niveau européen et international. Elle est structurée selon les niveaux géographiques d'organisation du système de santé publique des États (selon le cas, niveaux local, régional et/ou national). En France, le premier niveau de réception et d'analyse des alertes est l'agence régionale de santé *via* sa cellule de veille d'alerte et de gestion sanitaire. Santé publique France assure la coordination et la cohérence du système de surveillance de veille et d'alerte, intervient activement dans la détection et l'analyse de signaux, les investigations et l'évaluation de risque aux niveaux régional (*via* ses délégations

en région, les cellules d'intervention en région [Cire]) et national. SpF émet par voie électronique un bulletin quotidien des alertes vers le ministère chargé de la santé, les agences sanitaires et les directions centrales ministérielles concernées. Les alertes sont ainsi relayées vers la Direction générale de la santé, qui chaque mercredi organise une réunion de sécurité sanitaire réunissant l'ensemble des acteurs concernés (agences, ministères...) pour coordonner la réponse. La figure 2 précise l'organisation du système aux niveaux régional et national en France.

Au niveau européen, l'ECDC intervient en lien avec les États membres, notamment avec leur institut ou agence de santé publique, dans l'évaluation des alertes de portée européenne, infectieuses ou de cause non

figure 2



identifiée, et la Commission européenne s'appuie sur le Comité de sécurité sanitaire européen⁷ pour coordonner les mesures de réponse européennes⁸. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) intervient sur toutes les alertes de portée internationale (qu'elle qu'en soit la cause) dans le cadre du RSI. Un point focal national du RSI, situé au niveau de la DGS, assure le lien formel et fonctionnel avec l'OMS sur les alertes de portée internationale.

De la détection d'un signal d'alerte à l'action de maîtrise du risque

Suite à la vérification et confirmation de la réalité d'une alerte, une investigation et une évaluation de risque pour la santé sont nécessaires pour proposer des mesures ou options de maîtrise et de gestion adaptées à l'autorité sanitaire régionale et ou nationale. En France, Santé publique France en a la mission. Ainsi, face à la détection d'une épidémie de salmonellose d'un sérotype spécifique, l'identification de l'aliment responsable nécessite l'interrogatoire des malades (voire des investigations épidémiologiques plus approfondies de type cas-témoin). Cela est complété par une analyse approfondie de la traçabilité des aliments impliqués par les services vétérinaires, et par un séquençage génomique avec comparaison phylogénique par le centre national de référence des souches humaines et alimentaires impliquées.

Le contrôle et la gestion d'une alerte sont basés sur des mesures à caractère réglementaire ou administratif (retrait d'un aliment, fermeture d'une installation ou d'une collectivité à risque...), suite à des recommandations issues des investigations et/ou de l'évaluation de risque et si besoin d'expertises collectives en urgence (agences sanitaires ou Haut Conseil de la santé publique⁹) ciblant les personnes exposées ou à risque (prophylaxie, vaccination, isolement...). La communication proactive, transparente et adaptée au cas par cas à la situation d'alerte et aux personnes concernées, est un élément essentiel de la réponse. La réponse peut, selon la nature du risque et l'importance de l'alerte, nécessiter la mobilisation de la réserve stratégique (mise à disposition de contre-mesures pour la prise en charge ou la prévention primaire, secondaire ou tertiaire) ou de la réserve sanitaire (déploiement d'un renfort de professionnels de santé pour faire face aux conséquences sur la santé des populations concernées...). Ces deux réserves sont gérées par SpF¹⁰ et actionnées à la demande du ministère chargé de la santé, d'une ARS ou du ministère chargé des affaires étrangères.

Les plans de réponse préparés *a priori* permettent de structurer formellement le *continuum* allant de la détection de l'alerte à la réponse sur des risques majeurs. Ils

doivent être révisés régulièrement et être adaptables à la réalité régionale et territoriale. Le plan canicule pendant la période estivale en est un exemple. L'alerte est déclenchée par Météo-France et le plan précise les critères d'alerte, le rôle des acteurs, la nature de la réponse, de la communication, du marketing social, le rôle des systèmes de surveillance pour estimer l'impact de la canicule sur la santé (indicateur de pathologies liées à la chaleur aux urgences et à SOS Médecins, et excès de mortalité), les retours d'expérience à mettre en place... D'autres situations d'alertes récurrentes et/ou potentiellement graves bénéficient aussi d'un plan préparé *a priori* (plan pandémique¹¹, plan antidissémination du chikungunya et de la dengue¹²...).

Conclusion

La réponse efficace à l'alerte implique de disposer d'un système de santé publique organisé et lisible, notamment pour faciliter aux professionnels les signalements de manière réactive et au bon endroit. Une capacité professionnelle de réception et d'expertise scientifique structurée et disponible en permanence pour analyser les signaux d'alerte dans une perspective d'action en santé publique est tout aussi importante.

La dimension sociale des signaux d'alerte, notamment dans le champ environnemental, et la communication proactive de la part des autorités et agences de santé sont devenues des enjeux majeurs qu'il faut intégrer dans la préparation et dans la réponse à l'alerte et à la prévention des crises sanitaires. La mise en place d'un dispositif de signalement sécurisé en matière d'environnement à partir des citoyens vient compléter le dispositif avec un souci d'ouverture vers – et de responsabilisation de – la société civile. L'alerte peut aussi révéler des situations émergentes qui nécessitent une interface préparée en amont avec la recherche, comme l'a démontré le projet REACTing¹³, qui a permis d'initier en urgence un programme de recherche lors de l'épidémie de Zika. Les évaluations et retours d'expériences ont aussi un rôle essentiel pour tirer les leçons des alertes majeures et des crises sanitaires et pour progresser. Dans un contexte social de perte de confiance en l'expertise, un des challenges est d'alerter à bon escient (« *ne pas rater d'alertes sans noyer l'alerte dans les signaux* »), d'où l'importance d'un système de veille sensible avec une capacité d'analyse réactive et de hiérarchisation des risques du meilleur niveau. ▀

11. <https://www.gouvernement.fr/risques/plan-pandemie-grippale>

12. https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2014/14-06/ste_20140006_0000_0051.pdf

13. L'Inserm (Institut national de la santé et de la recherche médicale) et ses partenaires de l'Aviesan (Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé) ont mis en place REACTing, un consortium multidisciplinaire rassemblant des équipes et laboratoires d'excellence, afin de préparer et coordonner la recherche pour faire face aux crises sanitaires liées aux maladies infectieuses émergentes. <https://www.inserm.fr/connaitre-inserm/programmes-recherche/reacting-research-and-action-targeting-emerging-infectious-diseases>

7. https://ec.europa.eu/health/preparedness_response/risk_management/hsc/members_en

8. https://ec.europa.eu/health/preparedness_response/risk_management/hsc_fr

9. <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/Accueil>

10. <http://www.santepubliquefrance.fr/Sante-publique-France/Qui-sommes-nous/Organisation/Direction-alerte-et-crisis/Reserve-sanitaire>



Les associations vecteurs d'alertes

De nombreuses associations, spécialisées ou généralistes, travaillent dans le champ de la santé environnementale. Organisées parfois en réseau (Rassemblement pour la planète, Réseau environnement santé...), elles peuvent agir dans le champ de l'environnement (Génération futures...) comme dans celui de la consommation (UFC...), voire de la santé (Association santé environnement France). Elles sont amenées à lancer des alertes sur des risques sanitaires et/ou environnementaux avérés ou possibles. Elles peuvent agir avec des syndicats (Solidaires...) dans des situations où l'alerte est liée à un environnement professionnel. La plupart du temps ces alertes résultent de campagnes ou de rapports lancés par les organisations, parfois accompagnés de signalements officiels.

Ainsi Génération futures (GF) a récemment alerté sur l'exposition des riverains de zones cultivées aux pesticides (rapports basés sur des analyses de cheveux et de poussières). GF a également alerté, dans une série de rapports, sur l'omniprésence des perturbateurs endocriniens dans notre environnement ou sur la présence de résidus de pesticides – parfois interdits – dans notre alimentation. Nos alertes ont souvent été lancées avec d'autres ONG : par exemple, sur la situation des agriculteurs victimes des pesticides avec Phytovictimes, association d'agriculteurs malades des pesticides. Toujours en milieu professionnel, c'est avec le syndicat Solidaires que GF a soutenu les salariés victimes de pesticides de la coopérative Triskalia. Sur la question des dépassements de normes de particules fines dans l'air, c'est avec Écologie sans frontières que nous avons collaboré. Sur la question des nanomatériaux dans l'alimentation, c'est avec Avicenn, APE et FNE que nous avons agi.

Pour mener à bien ces alertes, d'autres acteurs nous ont été indispensables : des scientifiques spécialisés tout d'abord, qui nous ont permis de cerner les connaissances actualisées sur les différents sujets ; et des avocats spécialisés, comme François Lafforgue,

ont été indispensables pour porter ces alertes en justice, en l'absence de réponse politique.

Quels sont les résultats de ces alertes ?

Il est difficile de juger objectivement du succès des alertes auxquelles on a soi-même participé. Mais beaucoup ont permis des avancées et quelques prises de conscience grâce aux relais politiques qui se sont saisis de ces sujets. Ainsi la loi Bapt interdisant le bisphénol A dans les biberons et les contenants alimentaires, et faisant suite à une action associative, a été unique en Europe. Elle a permis une prise de conscience de la problématique des perturbateurs endocriniens par une partie importante de la classe politique. La décision de suspension du dioxyde de titane sous forme nanoparticulaire dans l'alimentation est également une récente avancée obtenue grâce à l'action des ONG.

D'autres alertes ne débouchent pas sur des avancées législatives mais sur une prise de conscience ou un commencement de prise en compte d'une problématique de santé environnementale. Ainsi concernant l'exposition des riverains des zones cultivées aux pesticides, nous n'avons pas obtenu les distances sans pulvérisations demandées mais des arrêtés préfectoraux sont venus cadrer techniquement un peu mieux les pulvérisations, ce qui reste cependant très insuffisant. Parfois c'est sur la publication de documents cadres préfigurant des actions futures que les alertes citoyennes débouchent, comme la Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens ou le récent rapport adopté par le Parlement européen sur l'évaluation des pesticides. D'autres fois des études scientifiques sont lancées par les autorités pour répondre aux alertes citoyennes, comme l'évaluation de l'exposition des riverains aux pesticides en préparation.

Parfois c'est la justice qui assure un débouché aux alertes des ONG, comme dans les cas récents de suspension d'insecticides à base de

sulfoxaflor suite à l'action de GF, ou l'annulation de la mise en marché du RoundUp® pro 360 obtenue par le Criigen (Comité de recherche et d'information indépendantes sur le génie génétique).

Dans tous les cas, les alertes sanitaires des ONG permettent une prise de conscience de l'opinion et de certains politiques, et de trouver de nombreux relais au Parlement, et même au gouvernement, nécessaires à de futurs succès. Ces actions rencontrent cependant des limites. Les ONG lanceuses d'alerte ne bénéficient pas d'un statut les protégeant suffisamment, et les risques de « procès baillonnés » sont réels. Ainsi GF s'est vu demander un demi-million d'euros pour avoir osé analyser des grappes de raisins et publier les teneurs en pesticides retrouvées ! Heureusement nous avons gagné ce procès. Mais cette menace juridique peut dissuader certaines organisations !

Ces exemples récents d'alertes en santé environnementale montrent que la société civile organisée sous forme d'ONG et d'associations a su révéler de nombreuses situations dans lesquelles des risques sanitaires possibles ont été ensuite reconnus. Des succès ont été obtenus, même si les progrès semblent trop lents. Une évolution favorable serait de renforcer le statut de lanceur d'alerte pour les associations qui agissent en santé environnement afin de mieux les protéger et de rendre les alertes plus faciles à lancer. Une limitation de l'accès des lobbies industriels aux politiques serait également favorable à un succès de ces alertes, en rééquilibrant les forces en présence en faveur de l'intérêt général. Là encore des évolutions législatives seront nécessaires. ■

François Veillerette
Directeur de l'association Génération futures

Les alertes à l'Anses

L'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) a un champ de compétences extrêmement vaste puisqu'il comprend à la fois la santé des animaux et des plantes, la santé environnementale, la sécurité des produits alimentaires mais aussi de ceux de la vie courante, et la santé au travail. Elle délivre les autorisations de mise sur le marché (AMM) des médicaments vétérinaires, des biocides et des phytopharmaceutiques et, à ce titre, exerce une surveillance/vigilance de leurs effets nocifs. En matière d'alerte, les définitions en vigueur à l'Anses s'inspirent de celles définies par l'Institut de veille sanitaire en 2011 [34]. On appelle « signal » toute information attirant l'attention sur un danger potentiel et/ou une information à suivre. Un « signalement » est le fait d'émettre et de transmettre un signal. On désigne comme « alerte » un signal suffisamment validé pour lequel, après une première évaluation du risque, il a été considéré qu'il représente une menace pour la santé des populations humaines, animales, végétales ou de l'environnement, et qu'il nécessite une réponse adaptée. L'alerte peut aussi être déclenchée en cas d'anticipation de retombées économiques ou médiatiques importantes.

À ces définitions, il convient d'ajouter celle de la surveillance, qui correspond à la collecte systématique et continue de données ainsi qu'à leur analyse, leur interprétation et leur diffusion dans la perspective de l'aide à la décision et celle de la « vigilance », qui est un système de recueil d'informations permettant la détection d'effets indésirables liés à l'utilisation de produits ou matériels. En effet, l'Anses est chargée de la mise en œuvre de quatre dispositifs de vigilance réglementés : la pharmacovigilance vétérinaire recherche les effets indésirables du médicament vétérinaire, que ce soit sur l'animal ou sur l'homme ; la nutrivigilance ceux des compléments alimentaires, aliments enrichis ou visant des publics particuliers (sportifs, femmes enceintes...); la phytopharmacovigilance couvre les potentiels effets indésirables liés aux produits phytopharmaceutiques, sur l'homme, l'animal, le végétal et les milieux, sorte de vigilance des vigilances reposant sur un réseau de dispositifs de surveillance et de vigilance ; enfin, la toxicovigilance s'attache à identifier les effets indésirables de tout agent non couvert par une autre vigilance, c'est-à-dire, en pratique, les produits de la vie courante, les animaux (serpents, insectes...), les plantes, etc.

L'agence comprend onze laboratoires situés à différents endroits du territoire, chacun étant spécialisé dans un domaine de la santé animale ou végétale. Ils réalisent des travaux d'analyse de pathogènes ou de contaminants pour la sécurité sanitaire des aliments (y compris l'eau), la santé animale et la santé des végétaux.

Du signal à l'alerte

Quel que soit le signal, il doit être analysé, par une évaluation de risque, plus ou moins longue selon le sujet, avant d'être validé ou invalidé en tant qu'alerte. Certains signaux peuvent d'emblée être qualifiés en alerte, du fait du risque évident pour la santé publique, d'autres nécessitent une expertise collective voire des études complémentaires.

D'où viennent les signaux ? Où les chercher ?

Tous les dispositifs mentionnés plus haut peuvent être sources de signal et d'alerte. L'Anses s'est dotée d'une direction des alertes et des vigilances en charge de recevoir, enregistrer et assurer le suivi des alertes qui lui parviennent, ainsi que de faire le lien avec les dispositifs d'alertes de ses tutelles et des autres agences de sécurité sanitaire (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [ANSM], Santé Publique France notamment). En effet, en dehors des produits dont elle délivre les AMM et dont elle peut ordonner des modifications d'usage voire le retrait, l'Anses n'est pas en charge de mettre en œuvre des mesures suite à une alerte, tâche qui incombe aux ministères concernés. La mission de l'agence est de détecter, évaluer le risque, alerter, et suggérer le cas échéant les mesures à prendre. Il est de sa responsabilité de s'assurer qu'elle a été entendue.

Pour schématiser, on peut identifier trois grands modes d'arrivée de signal à l'Anses, quel que soit le domaine, qui seront illustrés de quelques exemples survenus récemment.

Le signalement actif

Le signal est émis par un dispositif de surveillance (ou de contrôle) tel que défini plus haut, un dispositif de vigilance, ou signalé directement à l'agence par des réseaux de professionnels (laboratoires de réseaux de surveillance, vétérinaires, médecins, pharmaciens...), ou des usagers. C'est le circuit le plus fréquent.

À titre d'exemple, les services d'inspection et de contrôle peuvent détecter la présence d'insectes normalement absents du territoire, sur des fruits ou légumes d'importation, représentant un danger pour les cultures françaises. En santé animale, des alertes ont concerné la détection de foyers de maladies zoonotiques dans des élevages ou dans la faune sauvage, comme la brucellose porcine ou bovine, la tuberculose bovine ou féline, ou encore la maladie du charbon, causée par la bactérie *Bacillus anthracis*. La surveillance de la mortalité dans la faune sauvage par Sagir, réseau de surveillance épidémiologique des oiseaux et des mammifères sauvages terrestres en France, permet aussi de détecter l'apparition ou la diffusion de virus transmis aux animaux par des insectes, l'homme étant

Juliette Bloch

Directrice des alertes et des vigilances sanitaires, Anses

Les références entre crochets renvoient à la Bibliographie générale p. 56.



une cible possible de ces insectes : c'est le cas de la maladie de West Nile, pour laquelle les épidémies chez les chevaux prédisent celles chez l'homme. Dans tous les cas, l'alerte est analysée et transmise aux tutelles accompagnée d'une évaluation du risque et, le cas échéant, de recommandations de gestion.

Les professionnels et usagers peuvent signaler un effet ou un événement sanitaire indésirable par le biais de portail Internet dédié. Ainsi, dans le champ de compétences de l'Anses, le portail de signalement des événements sanitaires indésirables mis en place par le ministère de la Santé¹ enregistre les signalements des effets indésirables sur l'homme dans le champ de la nutrivigilance, toxicovigilance, pharmacovigilance vétérinaire et phytopharmacovigilance, tels que définis plus haut. Les signalements sont adressés automatiquement vers le centre antipoison (CAP) régional compétent, où ils sont analysés par un toxicologue et enregistrés dans le système d'information national des CAP (Sicap). Il est le plus souvent nécessaire d'appeler le déclarant pour obtenir des informations complémentaires, notamment pour estimer l'imputabilité, c'est-à-dire la probabilité que l'effet observé soit dû à la cause suspectée (produit, médicament, etc.). Lorsque l'imputabilité est forte et que l'événement indique un risque pour la santé publique, des cas similaires sont recherchés dans le Sicap et l'alerte est transmise aux autorités sanitaires et à la DGCCRF², et au fabricant lorsqu'il s'agit d'un produit de consommation en ce qui concerne la nutrivigilance.

En ce qui concerne la nutrivigilance, les signalements des professionnels de santé et des industriels sont traités directement par l'Anses et les cas similaires sont recherchés dans sa base de nutrivigilance.

À titre d'exemple de toxicovigilance, on peut citer une alerte concernant un lot de farine de sarrasin biologique accidentellement contaminé par une plante toxique, la *Datura*, qui pousse parfois au milieu du sarrasin, et ayant entraîné des cas d'intoxication avec syndrome anticholinergique (sécheresse de la bouche, dilatation des pupilles gênant la vue, agitation, confusion...) chez les personnes ayant utilisé cette farine pour la préparation de tartes ou de crêpes. L'Anses, à la suite des premiers cas signalés aux centres antipoison, a relayé l'information à la DGCCRF, responsable du rappel-retrait des lots contaminés. Les nombreux cas survenus après l'opération de rappel-retrait ont pointé une prise en compte insuffisante de cette alerte par les distributeurs (magasins de grande surface).

Lorsqu'un événement sans gravité réunit les conditions d'un accident beaucoup plus grave, l'alerte doit être lancée sans attendre la survenue de cas plus graves. Ainsi, fin 2015, après plusieurs appels au CAP d'Angers concernant des enfants de moins de 2 ans ayant réussi à ouvrir et à porter à leur bouche des

flacons de soude caustique pourtant supposés avoir une fermeture sécurisée, une alerte a été lancée auprès de la DGCCRF. Celle-ci, après enquête auprès du fabricant des bouchons de ces flacons, l'a enjoint à en modifier l'étiquetage pour que le mode de sécurisation de la fermeture soit plus clair. Aucun nouvel incident n'a été signalé ultérieurement.

La veille scientifique

La surveillance de ce qui se passe dans d'autres pays, au travers de la littérature scientifique, de sites Internet d'organismes de santé publique ou par le biais de réseaux internationaux, comme le réseau Infosan de l'OMS, peut faire état d'événements sanitaires qui pourraient menacer la France.

Ainsi, en 2016, alertée par le groupe de travail Émergence du réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles (RNV3P), réseau animé par l'Anses, celle-ci adressait un signalement au ministère du Travail sur le risque de silicose grave encouru par les professionnels travaillant la « pierre artificielle », constituée de 70 à 90 % de quartz noyé dans des résines époxydique ou polyester [39]. Ces matériaux haut de gamme sont utilisés principalement pour la fabrication de plans de travail de cuisine, de surfaces de salles de bains, d'éviers et lavabos, etc. Si la production est réalisée à l'étranger (incluant plusieurs fournisseurs en Europe), ces matériaux sont disponibles à la vente en France. Le risque élevé de silicose a d'abord été mis à jour en Israël puis en Espagne, en Italie et au Brésil. D'autres matériaux exposent à des risques similaires. L'ensemble des centres de consultations de pathologies professionnelles du RNV3P a été sensibilisé à la détection précoce de ces expositions à risque, et les médecins du travail et autres professionnels de la santé au travail ont été informés de la nécessité de renforcer les mesures de prévention, notamment le travail en atmosphère humide, le port d'équipement de protection individuelle et les aspirations à la source avec filtre HEPA (filtre à particules aériennes de haute efficacité). Dans la suite de ce signalement, l'Anses s'est emparée du sujet, créant un groupe de travail « silice cristalline » chargé de mettre à jour les connaissances concernant les dangers, les expositions (étude de la filière professionnelle) et les risques relatifs à la silice cristalline, et de proposer des mesures de réduction des risques et prévention.

La plateforme d'épidémiologie en santé animale³, créée en 2011 et hébergée par l'Anses, a pour but de s'assurer de l'adéquation entre les risques liés aux agents pathogènes qui menacent le territoire et les dispositifs mis en place pour les surveiller. Elle mène une veille internationale sur les foyers de pathologies animales dans le monde et particulièrement en Europe.

1. <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/signalement-sante-gouv-fr>
2. Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes.

3. Pour plus d'information, consulter le site <https://www.anses.fr/fr/content/la-plateforme-nationale-de-surveillance-epidemiologique-en-sante-animale>

La détection statistique de signaux dite « sans a priori »


La détection statistique a comme objectif de détecter ce qu'on appelle des signaux faibles. Ainsi des événements sanitaires inhabituels peuvent survenir à des moments et/ou dans des lieux différents ne permettant pas aux professionnels de faire le lien entre eux et d'identifier un signal. Dans des bases de données constituées de manière systématique au long cours, des algorithmes peuvent identifier ces signaux faibles : des couples « effet indésirable-agent » plus fréquemment présents que ce qui est attendu, des pics d'événements, comparativement à ce qui se passe d'habitude. Ces techniques sont de plus en plus utilisées car la puissance de calcul informatique des ordinateurs permet la gestion de millions de données dans des temps très courts.

La difficulté de ce type de méthode est le nombre souvent élevé de faux signaux qu'il génère, induisant un travail conséquent d'analyse du signal par l'expert. Ainsi, un dispositif dit de « surveillance syndromique » a été mis en place à l'Anses, à partir des données des CAP. Tous les jours, le nombre de personnes ayant appelé un CAP pour une soixantaine d'entités médicales (ou syndromes), telles que « éruption cutanée », « syndrome méningé », etc. dans la semaine écoulée est comparé au nombre attendu compte tenu de ce qui s'est passé les vingt dernières années. À titre d'exemple, ce dispositif a détecté en avril 2018 un nombre important de morsures de serpents, signe d'une saisonnalité précoce des

envenimations vipérines. Dans un contexte de pénurie d'antidotes, cette alerte a permis de s'assurer de la gestion optimale des antidotes restants, dans l'attente d'un nouvel approvisionnement [56].

Entre avril 2018, date de la mise en place du dispositif de surveillance syndromique, et décembre 2018, sur vingt signaux détectés, seuls quatre étaient de vrais signaux, c'est-à-dire des intoxications ayant bien une relation entre elles, notamment en termes d'agents en cause. À l'Anses, ces techniques statistiques sont en développement en santé animale, en phytopharmacovigilance et dans le domaine des maladies professionnelles. Les réseaux sociaux constituent aussi une source possible de signal, par exemple pour la détection d'effets indésirables de produits de consommation ou encore de « modes » pouvant représenter un risque pour des sous-groupes de population, notamment les jeunes, mais là encore, le nombre de faux signaux et la faible qualité des données peuvent s'avérer un réel obstacle à l'implémentation en routine.

Conclusion

De par sa mission de sécurité sanitaire dans un champ très vaste, l'Anses s'appuie sur de nombreux dispositifs de surveillance et de vigilance, tout en restant très à l'écoute des signalements individuels, qu'ils viennent de professionnels ou d'utilisateurs, afin de ne passer à côté d'aucun signal, dans un principe de détection la plus précoce possible des risques. 

La gestion des alertes à l'ANSM

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) assure la sécurité des médicaments et des autres produits de santé tout au long de leur cycle de vie. Elle partage, en toute transparence, ses décisions et son action sur les produits de santé avec tous les acteurs de la santé, les fabricants et le public afin de leur permettre de les comprendre et de se les approprier. Ses missions de service public s'exercent dans le seul intérêt des patients.

Origine des alertes

Dans le cadre de ses missions, l'ANSM assure la mise en œuvre de huit vigilances différentes :

- pharmacovigilance (médicaments et produits à usage humain),
- hémovigilance (produits sanguins labiles),
- matériovigilance (dispositifs médicaux),
- réactovigilance (dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*),
- pharmacodépendance (stupéfiants et psychotropes),
- biovigilance (organes, tissus, cellules et produits thérapeutiques annexes),

- cosmétovigilance (produits à finalité cosmétique ou d'hygiène corporelle),
- vigilance des produits de tatouage.

L'ANSM définit les orientations de chacune des vigilances, anime et coordonne les actions des différents intervenants, en particulier des professionnels de terrain, et veille au respect des procédures de surveillance.

La plupart des vigilances, dont la pharmacovigilance, qui sera développée ci-après, s'appuie sur un réseau local de professionnels de santé couvrant le territoire national qui fait remonter des signalements de vigilance à l'ANSM. L'ANSM évalue et exploite les signalements qui lui sont ainsi adressés selon un circuit de remontée des signalements défini pour chacune de ces vigilances, et prend le cas échéant des mesures correctives (retrait de produit, de lots...) ou préventives (informations aux professionnels de santé...)¹.

Certains signalements reçus par l'agence peuvent donner lieu à des alertes. Une alerte représente soit une situation (issue de la réception d'un signalement à

1. [https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Systemes-de-vigilances-de-l-Agence/Systemes-de-vigilances-de-l-Agence/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Systemes-de-vigilances-de-l-Agence/Systemes-de-vigilances-de-l-Agence/(offset)/0)

Nicolas Thévenet
Christelle Desitter

Centre d'appui aux situations d'urgence, aux alertes sanitaires et à la gestion des risques (Casar), ANSM



Alerte en santé publique

l'ANSM ou de la requalification d'une pré-alerte) ayant ou pouvant avoir un impact fort sur la sécurité des utilisateurs des produits de santé, soit une situation connue de l'ANSM et pouvant devenir instable compte tenu d'éléments nouveaux reçus ou recueillis. Les alertes arrivant à l'ANSM peuvent donc concerner l'ensemble de ces vigilances.

Les missions de surveillance de l'ANSM ne se limitent pas qu'aux vigilances entrant dans son champ de compétence, elles s'exercent également par les activités d'inspection de contrôle en laboratoire, la réalisation d'études épidémiologiques permettant une remontée et une analyse d'informations de sécurité (les réseaux sociaux, la littérature scientifique, la publicité, la disponibilité des produits...).

Par ailleurs, l'agence dispose d'une procédure de recueil des signalements à l'attention des lanceurs d'alerte (loi n° 2016-1691 du 9 décembre 2016) relative

à la transparence, à la lutte contre la corruption et à la modernisation de la vie économique.

Traitement des alertes dans le cas d'un signalement de pharmacovigilance

La pharmacovigilance² s'intéresse aux effets indésirables survenant dans les conditions normales d'utilisation du médicament mais aussi aux effets indésirables survenant dans le cadre d'erreur médicamenteuse, d'abus, de mésusage, de surdosage et d'exposition professionnelle. La pharmacovigilance repose sur un échelon régional avec les centres régionaux de pharmacovigilance, un échelon national avec l'ANSM et un échelon européen avec l'Agence européenne du médicament (EMA) (figure 1).

2. <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Actualisation-des-Bonnes-pratiques-de-pharmacovigilance-Point-d-Information>

Exemple de traitement d'une alerte : Esmya (ulipristal) et risque hépatique

Deux cas d'hépatites fulminantes chez des patientes sous Esmya[®] ont été déclarés fin 2017 à l'ANSM par les centres régionaux de pharmacovigilance. Esmya est alors indiqué en préopératoire des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins et, plus récemment en 2016, dans le traitement séquentiel des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins. La durée de traitement est de trois mois renouvelables, sans limitation de la durée de traitement mentionnée dans l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

Face à ces signalements et en l'attente d'une analyse plus approfondie de la situation, par mesure de précaution, l'ANSM a établi, en lien avec l'association de patients et les professionnels de santé concernés, des recommandations à l'attention des prescripteurs (réalisation d'un bilan hépatique, arrêt du traitement en cas de résultats anormaux ou de signes cliniques susceptibles d'être en lien avec une atteinte hépatique).

Selon le règlement européen en vigueur, l'ANSM a saisi l'EMA en vue d'un arbitrage européen dès la réception de ces cas, mais aussi au regard de deux autres signalements européens d'atteintes hépatiques graves survenues chez des patientes traitées par Esmya. L'EMA a alors engagé une

réévaluation du rapport bénéfice/risque du médicament¹.

À l'issue de l'évaluation européenne, le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (Prac) de l'EMA a conclu qu'il était nécessaire de revoir les indications d'Esmya, en limitant son utilisation en préopératoire à une cure de trois mois et en restreignant l'utilisation en « traitement séquentiel » aux femmes non éligibles à la chirurgie. Esmya est désormais contre-indiqué chez les patientes présentant des atteintes hépatiques sous-jacentes. Il a également été demandé à l'industriel d'inclure dans la boîte du médicament une « carte patiente » expliquant le risque encouru.

La décision européenne s'impose à l'ensemble des pays de l'Union européenne. Cependant, au-delà des modifications apportées au niveau européen, l'ANSM a exprimé sa réserve sur les conclusions de cette réévaluation du rapport bénéfice/risque. Ainsi, pour mieux assurer la protection des patientes avec les mesures adoptées, l'ANSM a apporté dans sa communication des précisions

supplémentaires : « Le choix de l'initiation et de la poursuite du traitement par Esmya doit en effet être évalué au cas par cas par le gynécologue en prenant en compte les bénéfices et risques individuels et après avoir discuté des alternatives avec la patiente. Dans certains cas, cette démarche amènera à ne prescrire Esmya qu'en dernier recours dans le traitement des fibromes utérins². » Par ailleurs, l'ANSM a ouvert une enquête nationale de pharmacovigilance permettant de surveiller le risque de survenue d'effets indésirables hépatiques sous ulipristal.

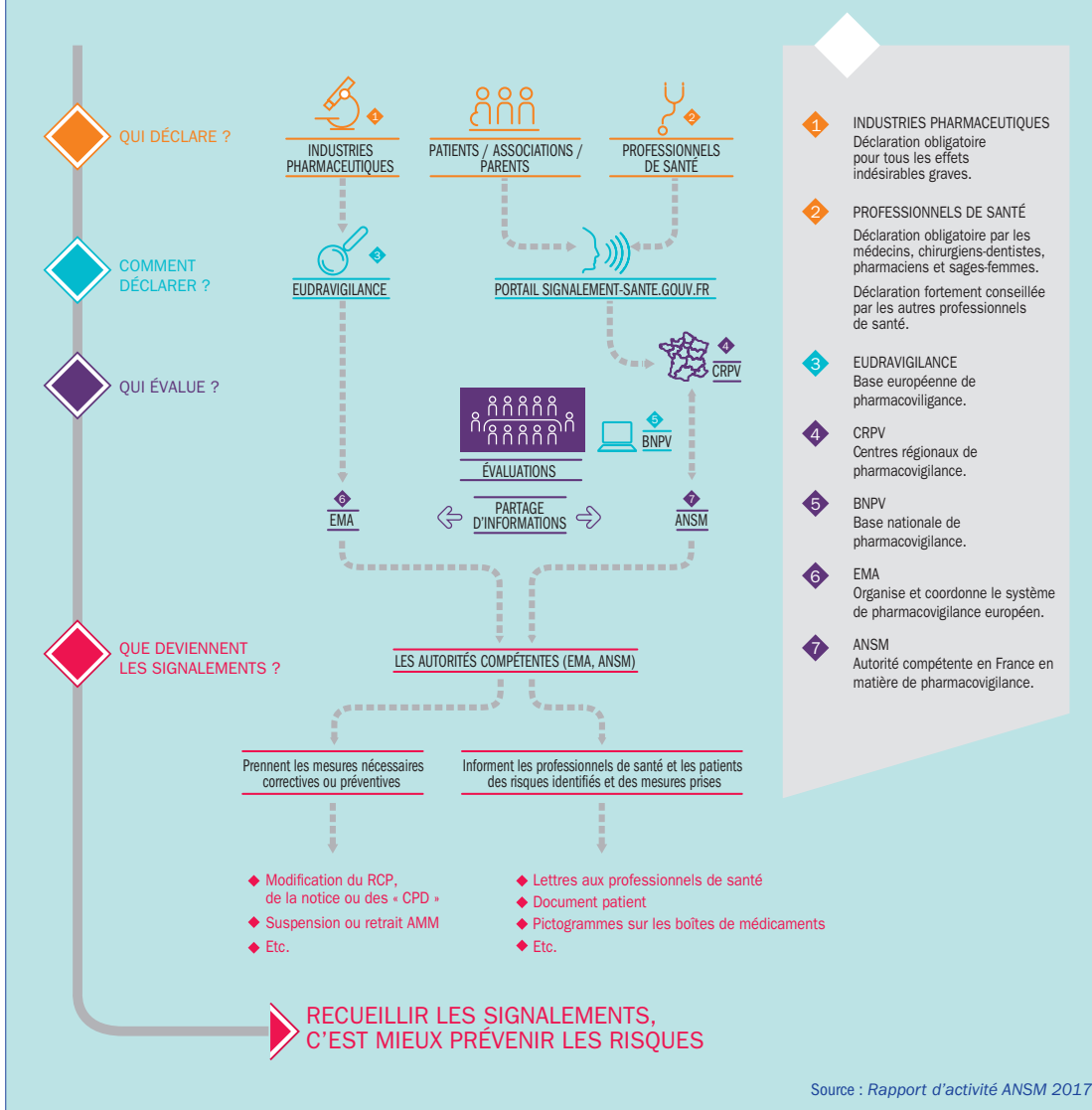
En conclusion, les cas rapportés en France ont rapidement permis d'engager une démarche européenne dans la réévaluation de ce produit afin d'aboutir à des recommandations. Ces recommandations européennes ont été précisées par la France pour une meilleure prise en charge. ▀

1. <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Esmya-R-ulipristal-acetate-5-mg-comprimes-Risque-potentiel-d-hepatotoxicite-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

2. <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Esmya-ulipristal-l-ANSM-recommande-son-initiation-ou-sa-poursuite-uniquement-apres-discussion-des-alternatives-avec-les-patientes-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

figure 1

Circuit des déclarations des effets indésirables concernant les médicaments (pharmacovigilance)



Les professionnels de santé et les patients sont des acteurs clés de la pharmacovigilance, qui repose principalement sur leurs déclarations spontanées des effets indésirables, déclarations qui ont un caractère obligatoire pour les médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes et pharmaciens. Le portail de signalement des événements sanitaires³ permet aux patients, comme aux professionnels de santé, d'effectuer une déclaration en ligne d'un signalement de pharmacovigilance.

Toutes les déclarations ainsi reçues dans le cadre de la pharmacovigilance ne donnent pas lieu à des alertes. La déclaration d'un effet indésirable deviendra

un signal si elle représente une information inattendue soit dans sa forme soit dans sa fréquence. Un signal pourra alors constituer une alerte qui nécessitera la prise de mesure ou d'action préventive ou corrective par l'ANSM afin de réduire au maximum les risques. Ces mesures sont précisées dans le paragraphe suivant.

Mesures prises par l'ANSM dans le cadre de la gestion d'une alerte sanitaire

L'ANSM est une agence dotée d'un pouvoir de décision de police sanitaire et peut ainsi prendre des mesures qui s'imposent en matière de santé publique pour prévenir les risques ou les réduire, afin d'assurer la sécurité d'emploi des médicaments et des autres produits de santé par l'ensemble des usagers et patients. Ces

Pour plus d'information, nous vous invitons à consulter le site de l'ANSM : <https://ansm.sante.fr/>

3. https://signalement.social-sante.gouv.fr/psig_ihm_utilisateurs/index.html#/accueil



Alerte en santé publique

décisions de police sanitaire prises à l'échelon national s'inscrivent dans un cadre plus large impliquant la réglementation européenne. L'agence coopère également avec les autres organismes et institutions de vigilances nationaux ainsi qu'avec l'OMS.

Les actions prises peuvent être diverses selon la typologie de l'alerte, ses caractéristiques et son degré d'urgence, comme par exemple :

- une suspension ou retrait de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) d'un médicament ;
- une suspension de fabrication, de distribution d'un médicament ou d'un dispositif médical ;
- un retrait de lot du circuit de distribution au regard d'un défaut qualité ;
- des mesures additionnelles de réduction du risque : outils ou documents d'information à destination des professionnels de santé et/ou des patients sous forme de divers supports (lettres, guides, check-lists, brochures, cartes-patients, programmes de formation) ;
- un programme d'accès restreint aux produits : accès au produit soumis au respect de mesures spécifiques en termes de prescription, de dispensation ou d'utilisation ;
- une modification des termes de l'AMM d'un médi-

cament et notamment de l'information contenue dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et dans la notice du médicament (posologie, contre-indication, etc.) ;

- une sanction financière à l'encontre du laboratoire pharmaceutique ou du fabricant méconnaissant des obligations en matière de vigilance notamment.

Ces mesures peuvent se combiner entre elles et leur mise en œuvre repose souvent sur le ou les industriels concerné(s), sous contrôle de l'ANSM.

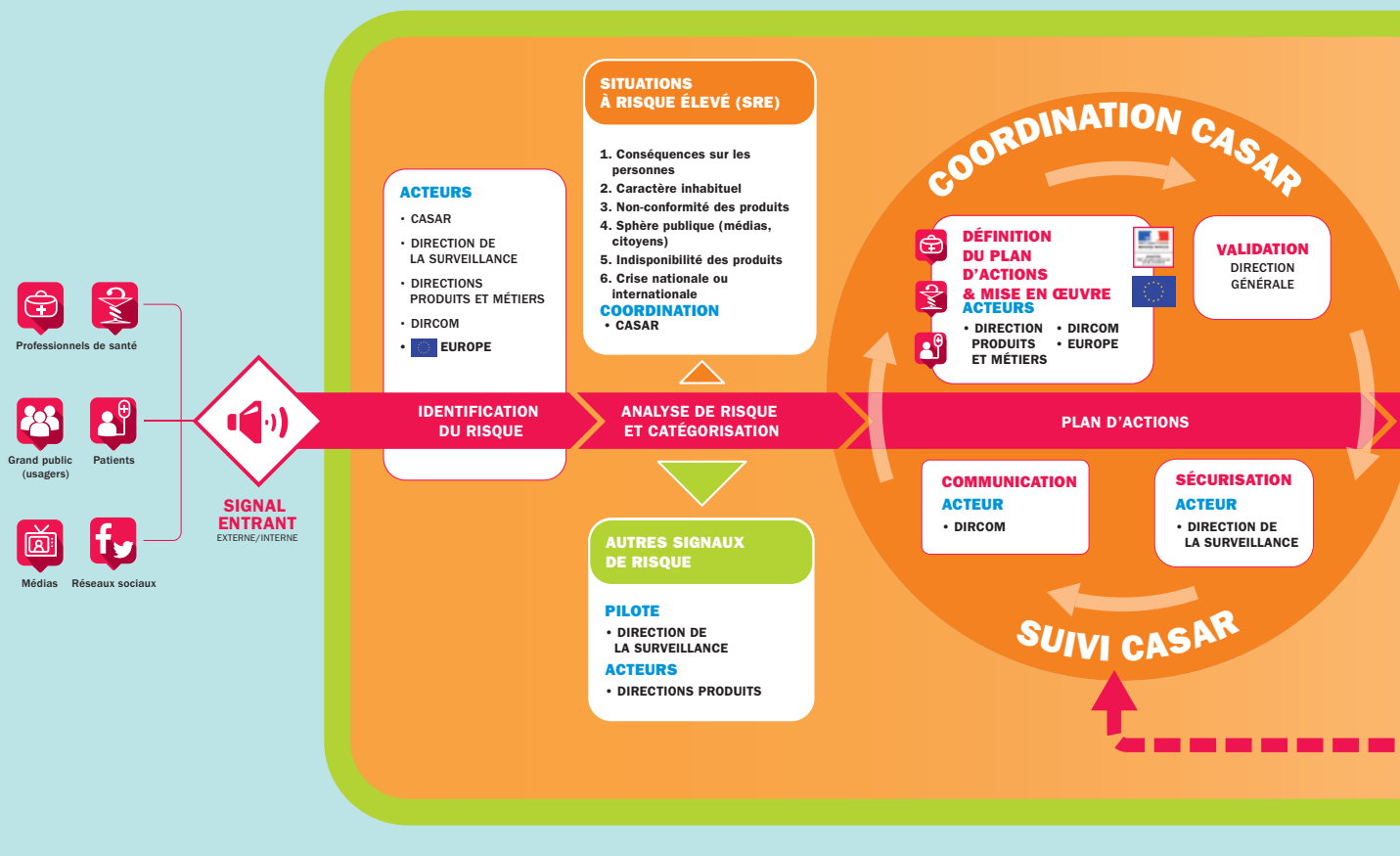
Traitement particulier des situations à risque élevé

Dans certains cas, les alertes devront faire l'objet d'un traitement plus spécifique. À cet effet, l'ANSM a créé en 2017 un centre d'appui aux situations d'urgence, aux alertes sanitaires et à la gestion des risques (Casar) pour faciliter la gestion des alertes entrantes les plus sensibles et ainsi favoriser la capacité de réponse de l'agence tant en interne qu'en externe, notamment au vu de son exposition grandissante dans un environnement en profonde mutation.

Le Casar est chargé d'anticiper, de coordonner tous les événements susceptibles de devenir des situations à risque élevé, qu'elles soient issues des signalements reçus, ou

figure 2

Gestion des situations à risque élevé



des données et informations qui ont été recueillies. Une situation à risque élevé s'entend comme un événement émergent ou inhabituel, identifié dans le cadre de la gestion courante des alertes entrantes ou des dossiers en cours de traitement, au regard notamment de son ampleur, de sa gravité ou de son caractère médiatique.

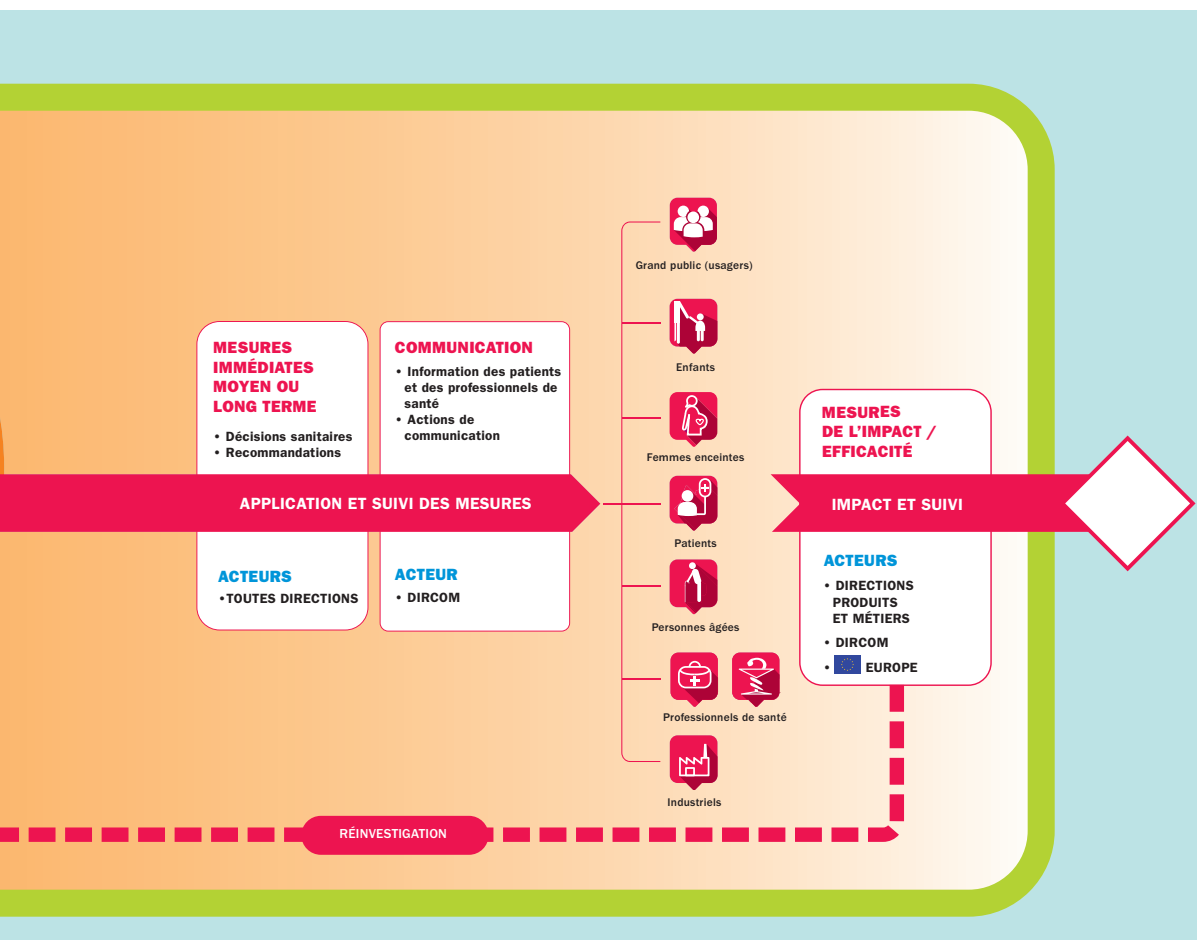
Le Casar évalue les situations qui lui sont rapportées par une analyse de risque intégrant notamment l'impact sociétal, l'acceptabilité de la situation, la maîtrise interne et externe des risques. Il crée ensuite les conditions de la concertation interne, en vue d'établir rapidement les mesures immédiates de réduction des risques et de définir un plan d'action ainsi qu'un calendrier de réalisation. Il travaille en relation étroite avec la Direction générale, les directions de la Communication et de la Surveillance, et veille à la coordination avec l'ensemble des parties prenantes (figure 2).

En un an, le Casar a coordonné la gestion de 77 situations à risque élevé, dont 8 particulièrement sensibles. Le traitement d'une alerte concernant la spécialité Esmya (à base d'ulipristal) a fait l'objet d'un traitement par le Casar, notamment au regard de son impact national et européen.

Perspectives

L'ANSM s'est inscrite dans une démarche volontariste pour être en contact permanent avec les parties prenantes (associations de patients, sociétés savantes) dès la phase décisionnelle sur un sujet sanitaire, mais aussi pour intégrer la gestion des risques sur l'ensemble de ses activités et en particulier celles liées au traitement des alertes. Sa politique qualité intègre pleinement cet objectif et la certification au titre de l'ISO 9001 obtenue début 2019 sur tous les processus liés à la gestion des risques concrétise cet engagement.

Par ailleurs, outre les améliorations continues nécessaires dans tous ses champs d'activité, l'ANSM cherche à mieux structurer ses données afin d'une part de s'inscrire dans une démarche de transparence, et d'autre part d'exploiter de façon plus automatisée les données recueillies en vue de détecter des signaux faibles intégrant une vision large de notre environnement, à savoir la littérature scientifique, les signaux reçus de vigilance ou autre, les données sur les produits, les médias et les réseaux sociaux..., et cela au service des patients. [➤](#)





La cnDAspe : un nouvel acteur de la sécurité sanitaire et de la protection des milieux

Denis Zmirou-Navier
Vice-président
de la Commission
nationale
de déontologie et des
alertes en matière
de santé publique
et d'environnement,
président par intérim

La Commission nationale de déontologie et des alertes en matière de santé publique et d'environnement (cnDAspe) a été créée par la loi n° 2013-316 du 16 avril 2013 relative à l'indépendance de l'expertise en matière de santé et d'environnement et à la protection des lanceurs d'alerte, dite loi Blandin, du nom de la sénatrice du Nord qui l'a portée.

Comme son nom l'indique, la cnDAspe a deux compétences, respectivement sur les règles déontologiques de l'expertise et sur les procédures d'enregistrement des alertes dans les domaines de la santé publique et de l'environnement avec, dans sa version initiale, une volonté d'apporter aux lanceurs d'alerte, qu'ils soient personne morale ou physique, une protection contre toute manœuvre d'intimidation ou de rétorsion; cette dernière fonction a été modifiée par la loi n° 2016-1691 du 9 décembre 2016 (dite Sapin 2, voir ci-dessous).

Malgré les considérables progrès enregistrés en matière de sécurité sanitaire et de protection des milieux de vie au cours des vingt ans qui ont précédé sa création, de nombreuses failles persistent en effet, et la cnDAspe visait à resserrer les mailles du filet de cette vigilance en facilitant la remontée des alertes issues de la société civile sur des menaces redoutées ou des dégâts constatés. La Commission nationale doit aussi contribuer à stimuler la réactivité des autorités administratives compétentes afin qu'elles répondent toujours mieux aux alertes dont elles ont connaissance; elle doit enfin accompagner les organismes publics d'expertise scientifique et technique qui éclairent dans ces domaines l'action des autorités, dans l'amélioration de leurs pratiques en termes de déontologie et d'ouverture aux différentes parties prenantes, conditions de la confiance que la société, dans sa diversité, accorde aux instances d'expertise.

Ainsi, la cnDAspe s'inscrit dans un paysage dense d'organismes participant à la sécurité sanitaire et à la protection de l'environnement. N'en remplaçant aucun, elle doit veiller à la bonne prise en compte par eux des signalements effectués par la société civile dont la commission pourra assurer le portage après une première instruction visant à repérer les signalements évocateurs de véritables alertes. Elle ne se substitue pas, à cet égard, au portail de signalement des événements sanitaires indésirables mis en place par le ministère en charge de la santé, mais le complète dans les champs des atteintes aux milieux de vie et des risques liés au milieu de travail, et offre une possibilité de relance des administrations compétentes s'agissant des signalements d'effets sanitaires indésirables qui seraient restés sans réponse appropriée.

La commission est composée de vingt-deux membres désignés pour quatre ans par diverses institutions et organismes (Assemblées, Conseil économique, social et environnemental, Cour de cassation, Conseil d'État, Comité consultatif national d'éthique, Défenseur des droits, ministères en charge de l'environnement, de la santé, de l'agriculture, du travail et de la recherche, agences de sécurité sanitaire – ANSM, Anses, Santé publique France – Inserm et CNRS). Le secrétariat permanent de la cnDAspe est assuré par le Commissariat général au développement durable au ministère de la Transition écologique et solidaire. Le Comité de la prévention et de la précaution (CPP), qui est depuis 1996 une instance conseil auprès du ministre en charge de l'environnement, est par ailleurs institué en tant que comité spécialisé de la commission, qui peut le saisir.

L'installation de la cnDAspe a été tardive. Ce n'est qu'en janvier 2017 qu'elle s'est réunie pour la première fois. Au cours de ces deux premières années, elle a construit ses procédures et élaboré sa doctrine relative à l'accompagnement des organismes publics d'expertise en matière de santé publique et d'environnement, et à la gestion des signalements qui lui seront adressés, à partir de 2019, via son site Internet¹, qui permettra à toutes les parties intéressées d'interagir avec elle. La cnDAspe a conduit une première enquête auprès des établissements publics d'expertise technique et scientifique désignés au décret n° 2014-1628 du 26 décembre 2014 sur leurs pratiques en matière de déontologie et d'ouverture à la société civile. En s'appuyant sur l'exemple des établissements jugés les plus avancés dans ces domaines, elle a formulé, pour chacun, des recommandations dans une démarche d'amélioration continue. Elle a également élaboré un contenu type de registre d'alerte dont ils peuvent s'inspirer, étant tenus, selon ce même décret, de mettre en place un tel registre.

Le concours à l'amélioration de la gestion des alertes issues de la société civile constitue une mission importante de la commission, sujet sur lequel elle est invitée par la loi à formuler des recommandations, notamment via son rapport annuel public au gouvernement et au Parlement. C'est sur ce plan que la loi Sapin 2 a modifié la loi Blandin. Dans un souci de définir un cadre législatif global pour l'ensemble des alertes, qu'elles relèvent d'infractions ou de crimes financiers et fiscaux, de différentes formes de discriminations ou de menaces pour la santé ou l'environnement, cette loi a limité la protection juridique, désormais confiée au Défenseur des droits, aux seuls lanceurs d'alerte internes à une

1. www.alerte-sante-environnement-deontologie.fr

entreprise ou à une collectivité (salarié ou collaborateur occasionnel). L'abrogation de certaines dispositions de la loi Blandin a ainsi laissé en suspens la question de la protection des lanceurs d'alerte personnes morales, notamment les associations, et fragilisé celle des personnes physiques extérieures à de telles structures (riverains d'installations polluantes, consommateurs de produits contenant des substances dangereuses...).

Néanmoins, selon la jurisprudence de la Cour européenne des droits de l'homme et selon les dispositions de la loi Sapin 2, tout un chacun (individu ou association) est fondé à rendre directement son alerte publique en cas de « menaces graves et de risques de dommages irréversibles », ou, au titre de la loi Sapin 2,

si les alertes lancées dans ce cadre ne sont pas suivies de diligences appropriées. Dans de telles circonstances, la cnDAspe offre une porte d'entrée institutionnelle en même temps qu'indépendante et sécurisée pour que suites soient données par les autorités compétentes aux signalements évocateurs de sérieuses alertes. L'articulation entre les lois Blandin et Sapin 2 doit être mieux assurée sur ce point.

L'année 2019 verra si la mise en place de la cnDAspe, agissant en étroite interaction avec les autres composantes des dispositifs de sécurité sanitaire et de protection de l'environnement, contribue à renforcer leur efficacité et la confiance que leur accorde la société civile. ➤

Alerte en santé publique, quel rôle pour les syndicats ?

Ces dernières années, différents scandales ont fait émerger les difficultés rencontrées par les travailleurs pour lancer des alertes dès lors qu'un dysfonctionnement au sein de l'entreprise ou de l'administration est constaté. Bien qu'il existe des dispositions législatives au sein de différents codes – du travail, de l'action sociale et des familles, de la santé publique, de la sécurité intérieure ou encore le code des transports – qui protègent les travailleurs et les agents, ces derniers hésitent souvent à faire valoir ce droit. D'autant que certains textes protecteurs ont été abrogés. C'est le cas au sein du Code de la santé publique (le texte prévoyait une protection pour les lanceurs d'alerte dénonçant un risque grave pour la santé ou l'environnement, ou encore un risque concernant des produits à finalité sanitaire) ainsi qu'au sein du Code des transports (qui permettait au personnel navigant de dénoncer les conditions de travail et de vie à bord des navires).

Aujourd'hui lancer une alerte reste une démarche risquée pour le travailleur et le constat est bien souvent amer. En voulant bien faire, le travailleur se retrouve souvent mis en porte-à-faux, isolé, voire licencié pour un fait dont il n'est pas à l'origine et qui peut avoir des conséquences non négligeables, que ce soit pour la santé des travailleurs, la santé environnementale, la santé publique ou encore la santé économique de l'entreprise.

La CFDT défend depuis longtemps l'importance de l'expression des travail-

leurs comme dispositif participant de la bonne organisation du travail mais également de la bonne santé économique de l'entreprise. La CFDT défend également l'idée de « syndiquer l'alerte », c'est-à-dire l'inscrire dans une démarche collective plutôt qu'individuelle.

La loi Sapin 2 ne donne pas de rôle aux organisations syndicales dans le recueil des alertes et le choix du référent est laissé à la main de l'employeur. La procédure « graduée » de l'alerte ainsi que la priorité au signalement interne ne sont pas des mesures facilitatrices pour le lanceur d'alerte. De plus, la loi sur le secret des affaires prévoit que les salariés qui obtiennent des informations internes sur leur entreprise puissent les transmettre à leurs représentants (des délégués syndicaux par exemple). Mais elle est soumise à la condition que la divulgation de l'information soit « nécessaire » à l'exercice des fonctions du représentant du salarié.

Qu'est-ce que « syndiquer l'alerte » pour la CFDT ?

- La mise en place du dispositif d'alerte est un sujet de négociation dont les équipes syndicales peuvent s'emparer (le décret du 19 avril 2017 fait obligation à toutes les entreprises d'au moins 50 salariés et dans toutes les administrations nationales, régionales et les communes de plus de 10 000 habitants de mettre en place une procédure de recueil des alertes au 1^{er} janvier 2018, par décision unilatérale, accord collectif, etc.).

- Avant tout « passage à l'acte », il faut procéder à un examen minutieux de l'objet de l'alerte pour trouver la procédure adéquate, vérifier si elle entre bien dans la définition de la loi Sapin 2 ou est éligible aux alertes prévues dans le Code du travail ou autre.

- Pour sortir du rapport de forces inégal avec sa hiérarchie, il est conseillé de se rapprocher du représentant du personnel, de faire jouer la complémentarité des dispositifs et des expertises : avocat, Défenseur des droits, associations de lutte contre la corruption ou pour la défense de l'environnement, médias.

- La règle d'or : ne jamais rester seul !

Le rôle des syndicats, en tant que corps intermédiaires, est primordial dans l'accompagnement et la protection des lanceurs d'alerte. Il évite l'isolement des travailleurs et permet une démarche collective organisée, souvent bien plus efficace et moins traumatisante qu'une démarche individuelle.

La CFDT se bat depuis longtemps pour que l'expression des travailleurs puisse avoir lieu au sein de l'entreprise, que ce soit dans le cadre de l'organisation du travail, de l'amélioration des conditions de travail ou encore concernant l'aspect économique de l'entreprise. Il en est de même pour les alertes. Pour la CFDT, l'expression des travailleurs est aussi un levier efficace de la prévention des risques. ➤

Edwina Lamoureux
Secrétaire confédérale de la CFDT (Confédération française démocratique du travail)



Le dispositif d'alerte en évolution

En trente ans nous sommes passés d'une absence de dispositifs d'alerte organisés à un grand nombre d'organisations, d'outils et de procédures pour les repérer et les traiter. Cela a-t-il amélioré la perception et la confiance des citoyens ?

Contexte européen et international de la protection des lanceurs d'alerte

Béatrice Parance
Professeure
agrégée de droit,
université UPL
Paris 8 Vincennes
Saint-Denis, membre
de la Commission
nationale de la
déontologie et des
alertes en matière
de santé publique et
d'environnement

De nombreux scandales internationaux récents ont été mis à jour grâce à l'action de lanceurs d'alerte qui ont pu subir, du fait même de l'alerte lancée, des représailles. On songe en particulier à des scandales de nature financière tels que LuxLeaks, qui ont généré des actions en justice contre les lanceurs d'alerte sur la base de clauses de confidentialité interdisant toute divulgation d'informations en dehors de l'organisation en cause. Cette prise de conscience a suscité à différentes échelles une réflexion sur la nécessité d'adopter des mécanismes de protection des lanceurs d'alerte : si les États-Unis ont été les premiers à adopter de telles législations, ces réflexions devraient prochainement prendre corps à travers l'adoption d'une directive européenne sur le sujet.

Une première protection américaine des lanceurs d'alerte qui essaime l'idée en Europe

Ce sont les États-Unis, familiers de l'idée d'associer les représentants de la société civile au fonctionnement de la justice (jurés populaires, participants à des *class actions*), qui ont été l'un des premiers États à se munir d'un tel dispositif [41]. Ainsi, dès 1978, le Civil Service Reform Act a instauré une protection des lanceurs d'alerte contre les risques de sanctions de

leur employeur, protection étendue en 1989 au secteur public par le Whistleblowing Protection Act. À la suite des scandales de manipulations comptables dans les entreprises Enron et WorldCom, ces mécanismes ont été renforcés par la loi Sarbanes-Oxley de 2002, qui a imposé aux entreprises financières cotées aux États-Unis de mettre en place des instruments internes d'alerte.

Ces préoccupations ont été relayées à l'échelle internationale par l'OCDE, qui, dans des recommandations de 1998 et de 2009 sur la lutte contre la corruption dans les transactions internationales, préconise d'assurer une protection des lanceurs d'alerte « *contre toute action discriminatoire ou disciplinaire lorsqu'ils signalent de bonne foi et sur la base de motifs raisonnables des soupçons d'actes de corruption d'agents publics étrangers* ». Dans le même sens, les lignes directrices de 2011 sur les multinationales prônent une protection des lanceurs d'alerte de bonne foi.

Le Conseil de l'Europe s'est lui aussi fermement engagé dans la défense des lanceurs d'alerte. C'est ainsi qu'il a adopté en 2010 une résolution sur la protection des lanceurs d'alerte qui souligne la nécessité de les protéger dans tous les secteurs, privé comme public, y compris l'armée et les services de renseignement, dès lors que l'alerte est lancée de bonne foi et poursuit

*Les références entre
crochets renvoient
à la Bibliographie
générale p. 56.*

des objectifs licites et conformes à l'éthique (résolution 1729). Elle propose d'instaurer une procédure tout à la fois interne et externe de l'alerte : l'employeur serait le premier saisi de l'alerte à laquelle il devrait tenter d'apporter des réponses, avant que soient saisies les autorités administratives et judiciaires en cas d'inaction de l'employeur, et qu'enfin en dernier ressort l'alerte soit divulguée au public. Les États étaient encouragés à garantir l'anonymat des lanceurs d'alerte, et à assurer leur protection contre toute forme de représailles, y compris par le biais d'un dédommagement financier approprié. Allant plus loin, une résolution du Comité des ministres du Conseil de l'Europe de 2014 souligne que les lanceurs d'alerte contribuent à la transparence et à la responsabilité démocratique (Comité des ministres, recommandation Rec (2014) 7, 30 janvier 2014).

L'affirmation de la nécessité d'un cadre commun européen de protection des lanceurs d'alerte

À l'échelle européenne, tant le Parlement que la Commission ont affirmé la nécessité d'une directive sur le sujet afin de garantir dans l'ensemble des États membres un cadre juridique transversal de protection des lanceurs d'alerte. C'est la conclusion à laquelle est parvenu le rapport Rozière de la Commission des affaires juridiques du Parlement européen rendu public en octobre 2017¹ qui place particulièrement l'accent sur le sujet de la corruption.

Il est vrai que les systèmes juridiques dans différents États membres reflètent un état d'avancement sur le sujet très inégal. La législation britannique, dans le courant de la tradition de *common law* sensible à ces questions, est l'une des plus achevée avec le Public Disclosure Act de 1998 et le Protected Disclosures Act de 2014. La France s'est elle-même dotée d'un dispositif général de protection des lanceurs d'alerte à travers la loi Sapin 2 du 9 décembre 2016, même si celui-ci marque une régression au regard des dispositions spécifiques au secteur de la santé publique et de l'environnement issues de la loi Blandin du 16 avril 2013, qu'il abroge en partie. Mais de nombreux pays européens sont encore totalement dépourvus de régime de protection des lanceurs d'alerte, même si la question est traitée marginalement par quelques textes sectoriels.

C'est ainsi que certaines directives sectorielles traitent la question de la protection des lanceurs d'alerte, à l'instar de la directive 2005/60/CE du 26 octobre 2005 sur la prévention de l'utilisation du système financier aux fins de blanchiment de capitaux, qui prévoit une exonération de responsabilité pour les établissements et les professionnels qui informent de bonne foi sur leurs soupçons de blanchiment ou de financement de terrorisme.

Dans le même sens, le règlement 596/2014/UE du 16 avril 2014 sur les abus de marché impose aux

acteurs du marché de mettre en place des dispositifs adéquats permettant aux lanceurs d'alerte de saisir les autorités compétentes tout en étant protégés contre les représailles, la discrimination ou d'autres types de traitement inéquitable.

En outre, la jurisprudence de la Cour européenne des droits de l'homme vient conforter ce besoin de protection des lanceurs d'alerte, se fondant sur l'article 10 de la Convention européenne des droits de l'homme relatif à la liberté d'expression. Au fil des différents arrêts, la Cour a construit un véritable mécanisme juridique dont la finalité est d'articuler harmonieusement l'intérêt général des révélations avec le devoir de loyauté, de réserve et de discrétion du lanceur d'alerte à l'égard de son employeur. Elle a exprimé cet équilibre sous la forme de six critères dans un fameux arrêt *Bucur et Toma c. Roumanie* du 8 janvier 2013 (n° 40238/02) :

1. le défaut d'autres moyens à disposition du lanceur d'alerte pour procéder à la divulgation des faits dénoncés ;
2. l'intérêt public de la divulgation ;
3. la vraisemblance des informations ;
4. l'intérêt général de la divulgation *versus* le préjudice causé par la divulgation aux personnes mises en cause ;
5. la bonne foi du lanceur d'alerte ;
6. la proportion de la sanction qui a été, le cas échéant, infligée.

Enfin, cette nécessité est accrue par l'adoption de la directive 2016/943 du 8 juin 2016 relative à la protection du secret des affaires, qui a pu être perçue par certains comme venant limiter les droits des lanceurs d'alerte, même si en l'état il est difficile d'en faire une telle lecture.

Vers l'adoption d'une directive européenne consacrant la protection des lanceurs d'alerte

Dans le prolongement du rapport Rozière, une résolution a été adoptée en novembre 2018 par la Commission des affaires juridiques du Parlement européen sous la forme d'un projet législatif de directive relative à la protection des lanceurs d'alerte. Le texte prévoit l'instauration d'une protection pour les lanceurs d'alerte au sujet d'infractions à la législation européenne en matière d'évasion fiscale, de corruption, de protection environnementale et de santé et sécurité publiques, et autant dans le secteur privé que dans le secteur public. Les États membres devraient instaurer l'obligation pour toutes les structures privées et publiques concernées de mettre en place des canaux de protection de signalement internes et externes adéquats. Tout signalement devrait recevoir une suite dans un délai maximum de deux mois.

De plus, les États devraient désigner une autorité nationale unique qui aurait pour fonction d'informer les potentiels lanceurs d'alerte et de mettre à leur disposition un soutien juridique, financier et psychologique. Enfin, la protection serait même étendue à ceux qui aident les lanceurs d'alerte, tels les journalistes.

1. Rapport sur les mesures légitimes visant à protéger les lanceurs d'alerte qui divulguent, au nom de l'intérêt public, des informations confidentielles d'entreprises et d'organismes publics, dit rapport Rozière (rapporteur), PE 606.298v02-00.



Cependant, le Conseil des ministres de l'Union apparaît hostile à un tel texte, notamment en raison des réticences de certains États au sujet de la question fiscale, ce qui l'a conduit à préconiser une approche matière

par matière au détriment d'une approche générale. Il n'est pas certain que les deux institutions parviennent à un accord sur le projet de texte avant les élections européennes de mai 2019. ■

Le système d'alerte canicule et santé

Les références entre crochets renvoient à la Bibliographie générale p. 56.

En 2003, la France a connu l'été le plus chaud depuis 1950. Les températures ont été anormalement élevées entre juin et août, avec une période de très fortes chaleurs du 1^{er} au 15 août. La surmortalité pendant cette canicule est estimée à 14 800 décès (60 %), et a concerné toutes les classes d'âge [31]. Des études épidémiologiques ultérieures ont mis en évidence que la mortalité augmentait moins de vingt-quatre heures après l'exposition, que son effet se maintenait quelques jours, et qu'aucun déplacement de la mortalité ne s'observait les mois suivants [40].

En 2003, il n'existait pas de système d'alerte canicule en France. Des décès de travailleurs et des alertes d'urgences et des pompes funèbres ont constitué les premiers signes d'impact sanitaire. Bien qu'une analyse rapide des données disponibles ait mis en évidence qu'une augmentation de la mortalité était en cours, la mobilisation générale des hôpitaux n'a été décidée que le 14 août, deux jours après le pic de température. Cette crise a mis en évidence plusieurs difficultés : une sous-estimation du risque malgré les communiqués de presse de Météo-France indiquant le caractère exceptionnel de la chaleur, des messages de prévention relayés trop tardivement, un manque de communication entre les services sanitaires et météorologiques [59].

Depuis 2004, le Plan national canicule (PNC) vise à pallier ces difficultés. Il s'appuie sur des actions de prévention ciblant les personnes vulnérables et le grand public, et sur des mesures de gestion à destination des institutionnels et des professionnels des secteurs sanitaire et social. Ces actions sont renforcées pendant les périodes de canicule identifiées par le Système d'alerte canicule et santé (Sacs).

Le Sacs est issu d'une collaboration entre Santé publique France et Météo-France. À sa création, il s'agissait d'un

système innovant, adapté aux spécificités climatiques de chaque département métropolitain, et mobilisant des ressources modestes. Par comparaison, les systèmes équivalents à l'étranger se concentraient sur quelques villes, et aucun pays ne disposait d'un système national. Une autre spécificité du Sacs est de comporter deux volets.

- Le volet météorologique permet d'anticiper les situations à risque et repose sur un indicateur double correspondant aux moyennes glissantes sur trois jours des températures minimales et maximales, associées à des seuils d'alertes départementaux. Ces seuils ont été définis à partir d'analyses rétrospectives de la relation entre température et mortalité dans quatorze villes entre 1970 et 2003 [48], et correspondaient à un doublement de la mortalité. L'expertise des prévisionnistes de Météo-France permet d'ajuster le critère de stricte atteinte des seuils d'alerte en intégrant les incertitudes sur les prévisions de températures selon le contexte météorologique.

- Le volet sanitaire permet de suivre l'évolution du recours aux soins d'urgence en temps quasi réel. Il s'appuie sur le Système de surveillance sanitaire des urgences et des décès (SurSaUD), qui fournit chaque jour des indications sur le recours aux soins d'urgences pour des pathologies directement liées à la chaleur (hyperthermies, déshydratations, hyponatrémies). Ce système est largement monté en puissance depuis 2004, et couvre désormais plus de 90 % des passages aux urgences au niveau national, et 95 % des consultations des associations SOS médecins [47]. Des indicateurs de mortalité sur le lieu de travail, et de mortalité totale, sont par ailleurs disponibles dans des délais de quelques jours à quelques semaines.

Pendant l'été, Météo-France analyse les données météorologiques afin de classer les départements selon les niveaux de vigilance canicule croissants, du vert (pas de risque) au rouge (canicule exceptionnelle). Les préfectures prennent en compte les niveaux orange et rouge pour déclencher des alertes départementales. Le jaune est un niveau intermédiaire qui ne donne pas lieu à une alerte. En cas de vigilance orange ou rouge, la surveillance sanitaire est mise en œuvre par Santé publique France pour identifier rapidement un impact inhabituel. Des points de situation sont régulièrement transmis aux autorités sanitaires pendant la durée de la canicule, et un bilan est réalisé à la fin de l'été.

Ce système a peu évolué dans sa forme depuis sa conception : les principaux ajustements ont concerné les niveaux du PNC et la communication des informations, afin qu'elles soient le plus utiles possible. En effet, une étude auprès des parties prenantes locales du PNC a souligné une méconnaissance de l'impact sanitaire des canicules en dehors de 2003, pouvant conduire à une impression de maîtrise du risque [63].

Les évolutions du risque sont plus notables : augmentation du nombre d'alertes et modification des périodes et zones de survenue, très marquées depuis 2004. Elles s'inscrivent dans une tendance annoncée par le changement climatique. Tout l'enjeu du Sacs et du PNC est désormais de rester efficaces dans un contexte de moyens restreints, face à des événements très fréquents et parfois sans équivalent historique. Ainsi, les travaux actuellement en cours à Santé publique France visent à améliorer l'évaluation du risque sanitaire à partir des caractéristiques environnementales de la canicule, à simplifier la surveillance sanitaire et à améliorer les messages de prévention. ■

Mathilde Pascal
Karine Laaidi
Robin Lagarrigue
Alain Le Tertre
Santé publique
France

L'alerte en santé publique : trop ou pas assez ?

« **J**e désire que la surveillance effectuée par les sentinelles le soit avec des moyens normaux, et que, surtout, il ne soit pas fait recours à l'usage d'instruments optiques d'un modèle non réglementaire et qui, souvent employés sans discernement prêtent facilement à l'erreur et aux fausses interprétations. »
Dino Buzzati, *Le Désert des Tartares*.

En l'espace de trois décennies, nous sommes passés en France d'une absence quasi complète de dispositifs d'alerte sanitaire organisés à une pléthore d'organisations, d'outils et de procédures pour les repérer et les traiter. En particulier, le développement des outils numériques en surveillance épidémiologique offre des possibilités importantes pour la détection des alertes, avec cependant une crainte que des systèmes de surveillance trop sensibles produisent beaucoup de fausses alertes.

Alors, en la matière, en faisons-nous trop ou pas assez ? Et surtout le faisons-nous aussi bien que possible ? L'objectif de cet article est de livrer quelques réflexions sur ce sujet en contrepoint des articles de ce numéro de la revue *Adsp*.

Les difficultés de l'alerte

De prime abord, le sujet semble clair. La plupart des ouvrages de santé publique rappellent que l'alerte a pour objectif d'informer les décideurs sur un signal vérifié représentant une menace pour la santé des populations, afin de leur permettre de prendre les mesures appropriées d'investigations, d'évaluation, de contrôle et de prévention. En réalité, les systèmes d'alerte se heurtent à trois difficultés majeures.

Première difficulté : qu'est-ce qu'une menace ?

Si comme Ulrich Beck, on considère le risque comme un « événement non encore survenu qui motive l'action », alors l'objet premier de l'alerte est de détecter les risques le plus précocement possible [3]. Cependant, ce qui constitue un risque n'est pas consensuel et cela explique notamment les controverses autour du principe de précaution [13]. Pour les uns, le risque existe lorsqu'il y a une preuve ou une forte présomption qu'une situation d'exposition peut provoquer des maladies. Pour les autres, une simple hypothèse suffit. Téléphones portables, perturbateurs endocriniens, pesticides, changement climatique, OGM, etc., l'actualité de la sécurité sanitaire est remplie de prises de position pour qu'une alerte soit donnée et des actions lancées. En général, on accuse les autorités de ne pas suffisamment prendre au sérieux des hypothèses de risque, conduisant à un retard dommageable à l'action.

Pour prendre un exemple récent, le dioxyde de titane (TiO₂) nanoparticulaire est utilisé comme additif alimentaire (E171). Quelques études toxicologiques ont montré que le TiO₂ passe la barrière intestinale et est associé à des lésions précancéreuses du colon chez les rongeurs. Les défenseurs de la sécurité sanitaire demandent son interdiction. Dans un premier temps, le ministre de l'Économie et des Finances a refusé de prendre une telle décision au motif que les différentes expertises sur la toxicité du E171 n'étaient pas consensuelles. Faut-il donc que les évaluateurs de risque soient tous d'accord pour que la situation d'alerte soit reconnue ? N'est-il pas logique que les signaux initiaux soient faibles, inconstants et donc difficiles à interpréter ? À qui le doute doit-il profiter ? Faute de doctrine d'interprétation des signaux d'alerte élaborée dans le cadre d'une politique de sécurité sanitaire, les décisions sont erratiques, incohérentes, relevant d'une casuistique peu propice à créer un climat de confiance. Ainsi, dans un second temps, le ministre a annoncé que l'additif E171 sera interdit au printemps 2019.

Autre exemple : un collectif de professionnels de santé infantile estime que l'exposition précoce aux écrans a des conséquences négatives sur le développement cognitif. À l'appui de cette alerte, une série d'études transversales descriptives qui montre une augmentation de la prévalence des troubles cognitifs. La seule explication semble être l'augmentation de l'exposition aux écrans, mais aucune étude à visée étiologique n'est disponible. Le collectif demande l'application du principe de précaution et donc de limiter l'exposition des enfants aux écrans. Faut-il considérer sérieusement cette alerte ?

Il est beaucoup plus rare qu'on reproche aux autorités de surréagir face à des alertes. Mais cela arrive parfois, comme avec la pandémie grippale de 2009, où la réaction des autorités a été jugée prématurée et exagérée.

Quel est le niveau de preuve requis pour qu'une alerte se traduise en décision de santé publique ? Il n'y a pas de réponse à cette question. En France, il est difficile de trouver un juste équilibre entre sur et sous-réaction, en raison des erreurs du passé qui se sont traduites par une litanie de crises ayant durablement ancré la conviction que la santé est sacrifiée à l'aune des intérêts économiques ou politiques : sang contaminé, Tchernobyl, amiante, etc. Il s'ensuit que la sensibilité sociale en matière de risque sanitaire est exacerbée, ce qui met souvent les autorités en position d'accusés. Quand la confiance est absente, les autorités sont conduites à surréagir, quitte à gaspiller des ressources dans l'espoir de rétablir la confiance.

Pr William Dab
Conservatoire national des arts et métiers (Cnam),
chaire d'Hygiène et Sécurité,
ancien directeur général de la Santé

Les références entre crochets renvoient à la Bibliographie générale p. 56.



Deuxième difficulté : qu'est-ce qu'une mesure appropriée ?

Ici aussi, la juste réponse n'est pas facile à trouver. Face à une alerte sanitaire, toute une gamme d'actions peut être envisagée, allant de la surveillance à l'embargo, au retrait du marché, en passant par des campagnes de vaccination, l'isolement, la chimioprophylaxie, les conseils sanitaires, etc. Ces mesures ont un coût et peuvent déranger des intérêts économiques. Tout un jeu d'acteurs se met alors en place entre ceux qui ont une demande de protection et ceux qui considèrent qu'on en fait trop et inutilement. Le principe de précaution tel qu'il est formulé dans la charte de l'Environnement évoque des mesures « *proportionnées* ». Mais comment juger de cela lorsque l'on se trouve dans une situation d'incertitude plus ou

moins complète ? En situation d'alerte, les décideurs sont toujours menacés d'en faire trop ou pas assez.

Avec la multiplication des nouvelles technologies susceptibles d'avoir des impacts sur la santé, cette difficulté décisionnelle est quasi permanente. Prenons le cas des lampes LED qui ont des atouts en termes de consommation énergétique. Des études menées chez le rat montrent des altérations rétinienne pour certaines fréquences et durées d'exposition. Faut-il considérer que cela constitue une alerte pour l'homme ? Et si oui, que faire ? Arrêter de commercialiser les LED ? Recommander de limiter la durée d'exposition et à quel seuil ? Réviser la valeur toxicologique de référence, mais avec la difficulté que plusieurs équipes de recherche ont obtenu

Le cas des prothèses mammaires (PIP)

La fin des prothèses mammaires PIP

Le 29 mars 2010, suite à des signalements de matériovigilance indiquant un taux de rupture d'implants mammaires anormalement élevé, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afsaps) décide de retirer et suspendre la mise sur le marché, la distribution, l'exportation et l'utilisation des prothèses mammaires préremplies de gel de silicone de la marque Poly Implant Prothèse (PIP). À cette date, 30 000 femmes étaient porteuses des implants mammaires PIP en France. En mars 2016, suite aux recommandations émises par l'Afsaps, 18 667 femmes avaient subi une explantation de leur(s) prothèse(s) mammaire(s), dont 13 626 (73 %) à titre préventif et 5 041 (27 %) suite à la détection d'un événement indésirable. Les effets associés aux risques de rupture et de fuite des implants sont de type réaction inflammatoire ou infectieuse, épanchement, silicose ou encore adénopathie. Sur l'ensemble des prothèses explantées, le taux de rupture constaté des implants PIP s'avère de 15,5 % [1].

Une fraude à l'impact sanitaire mondial

En 2010, les remontées de matériovigilance ont conduit l'Afsaps à diligenter une inspection auprès de la société PIP, et à découvrir une fraude particulièrement élaborée, au

retentissement sanitaire et médiatique mondial. La société a dissimulé qu'elle remplissait ses prothèses mammaires avec un gel de silicone de fabrication propre, désigné sous le terme « gel PIP », différent de celui indiqué dans le dossier de conception et dans les dossiers de lot de fabrication. Le gel PIP était élaboré à partir d'un gel de silicone industriel, dont les analyses physico-chimiques ont permis de confirmer la non-conformité. Des tests mécaniques ont confirmé une fragilité à l'allongement et à la rupture des prothèses.

Ces activités frauduleuses se sont produites de 2001 à 2010, date où il a été mis un terme aux activités de la société [2]. Au cours de l'enquête, il est apparu que plusieurs sociétés avaient mis sur le marché des prothèses mammaires PIP sous d'autres noms de marque. Les implants fabriqués par PIP ayant été largement exportés (71 pays), une alerte mondiale a été lancée par l'OMS en 2012 [3]. En 2019, les procédures judiciaires impliquant le fondateur et certains personnels de la société PIP, ainsi que l'organisme de certification notifié TÜV Rheinland, se poursuivent.

Un cadre en continue évolution pour améliorer la sécurité sanitaire

Hormis son caractère exceptionnel, la fraude des prothèses PIP a mis en lumière des dysfonctionnements et

permis de dégager des pistes d'amélioration.

- Améliorer la vigilance : si c'est bien un nombre anormalement élevé de ruptures de prothèses qui a permis de donner l'alerte, les signaux de matériovigilance ont été insuffisants avant 2009 pour faire apparaître un surrisque des prothèses PIP, comparativement à celles d'autres fournisseurs. Confirmant ce phénomène de sous-déclaration, les signalements de matériovigilance ont explosé suite à la décision de police sanitaire (figure 1). La réforme en cours des vigilances permettra de simplifier les signalements et de décloisonner le traitement des signaux de multivigilances. L'analyse des données de vigilance est également essentielle : elle doit s'appuyer sur le croisement d'informations de diverses natures pour détecter le plus précocement possible les signaux faibles.

- Impliquer les acteurs non institutionnels : combinées aux données de vigilance, une alerte spécifique d'un chirurgien et une dénonciation sont autant d'éléments supplémentaires qui ont conforté l'Afsaps à diligenter en 2010 une inspection sur site, permettant de découvrir la fraude. Afin de sécuriser juridiquement ce type de dénonciation, le dispositif de protection des lanceurs d'alerte a été renforcé. L'ANSM a d'ailleurs mis en place une adresse de signalement dédiée [4].

Walid Mokni
Enseignant-chercheur, responsable de formation pour la filière des pharmaciens inspecteurs de santé publique, École des hautes études en santé publique (EHESP)

des résultats différents, peut-être dus à des protocoles mobilisant des espèces et des critères de jugement différents ? Il est habituel dans ce genre de situation de s'en remettre à une estimation de la balance bénéfique/risque. Mais comment l'établir quand on manque de recul sur les impacts sanitaires d'une nouvelle technologie ?

Troisième difficulté : quelle organisation ?

Jusqu'en 1984, le dispositif de veille sanitaire en France était centré sur les maladies transmissibles et reposait sur la notification des maladies à déclaration obligatoire. Puis ont été mis en place des réseaux de médecins, de laboratoires, de centres nationaux de référence et de centres de lutte contre les infections associées aux soins.

En 1992, le Réseau national de santé publique (RNSP) a été créé avec pour mission de coordonner, d'animer et de renforcer la surveillance et l'intervention, complété en 1994 par les cellules interrégionales d'épidémiologie (Cire, dépendant de l'InVS, aujourd'hui Santé publique France).

La conception de l'alerte qui prévalait alors conduisait à organiser des systèmes d'alerte dédiés à des agents ou à des pathologies spécifiques. Après la canicule de 2003 se sont développés des systèmes d'information non spécifiques. La gestion des alertes a alors fait l'objet d'un dispositif dédié au sein de la Direction générale de la santé.

Au plan international, l'épidémie de Sras, en 2003, a eu une double conséquence : d'une part, la création

- Renforcer la réglementation sur les dispositifs médicaux : la réglementation européenne s'appuie sur des organismes notifiés, habilités par les États membres à certifier la conformité des produits aux exigences essentielles de sécurité, et autorisant par là-même leur mise sur le marché et leur libre circulation. TÜV Rheinland a réalisé plusieurs audits de la société PIP et certifié à plusieurs reprises le système qualité et la conception des prothèses mammaires, ce qui a pu constituer un frein à l'alerte de l'autorité compétente. Face à la nécessité d'évolutions, une nouvelle réglementation harmonisée doit entrer

en application en 2020 [5]. Parmi les avancées notables, un renforcement du contrôle des organismes notifiés et des conditions de mise sur le marché des dispositifs médicaux implantables, une meilleure traçabilité des implants et une meilleure centralisation des signalements de matériovigilance à l'échelon européen. 🇪🇺

1. Données PIP Mise à jour des signalements de matériovigilance. Juin 2016. https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/2210716b2fb281a04ddb712e6027892e.pdf

2. État des lieux des contrôles opérés par les autorités sanitaires sur la société Poly Implant Prothèse (PIP). Février 2012. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_complet_PIP_def_01_02_12.pdf

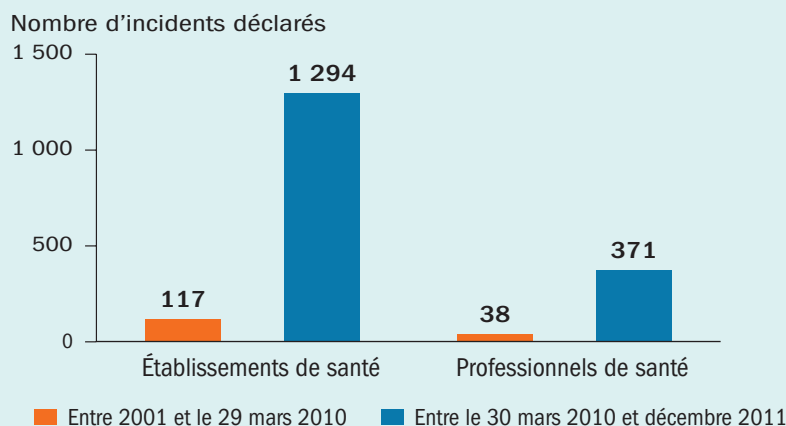
3. Implants en silicone. Alerte et action au niveau mondial (GAR). OMS, 17 janvier 2012. https://www.who.int/csr/don/2012_01_17/fr/

4. L'ANSM met en place l'adresse lanceur.alerte@ansm.sante.fr Point d'Information. 1^{er} février 2019. <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-met-en-place-l-adresse-lanceur.alerte-ansm.sante.fr-Point-d-Information>

5. Règlement (UE) 2017/745 du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R0745&from=FR>

figure 1

Nombre d'incidents déclarés avec des prothèses PIP avant et après la décision de police sanitaire du 30 mars 2010



Source : adapté à partir de [2].



du Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC) et d'autre part, la réforme du Règlement sanitaire international (RSI), entré en vigueur en 2007. Il introduit la notion d'urgence de santé publique de portée internationale et repose sur des points focaux nationaux et un mécanisme d'évaluation de l'urgence et de la gravité des événements de santé publique.

Le dispositif français de sécurité sanitaire a ainsi été progressivement organisé autour des agences de sécurité sanitaire désignant à l'origine les risques liés au fonctionnement du système de santé, puis étendues à la protection contre les risques alimentaires ou environnementaux. Le dispositif actuel, comprenant plusieurs agences et établissements, s'il marque un progrès évident, est caractérisé par de nombreuses interfaces et une importante complexité. Il a permis de sortir de l'improvisation, mais la question de son leadership n'est pas réglée. De nombreux ministères sont impliqués qui ne partagent pas la même conception du risque et de l'alerte. S'il y a des institutions qui s'en occupent, il n'existe pas de véritable doctrine politique. Ainsi, la complexité grandissante du système des agences, des comités et des commissions est source d'incohérence et de dispersion.

Autre difficulté : le manque de croisement entre les différentes données de surveillance existantes du fait de l'absence de cohérence entre les systèmes d'information, par exemple ceux qui concernent l'eau, les aliments et l'atmosphère.

Notre système d'alerte s'est construit par strates successives et souvent en réaction à des alertes mal gérées. Il n'y a jamais vraiment eu de plan d'ensemble. Dans un contexte de multiplication attendue des signaux d'alerte, une telle situation peut conduire à une multiplication de crises coûteuses.

Comment dépasser ces difficultés ?

Avant de proposer de nouveaux systèmes de surveillance, la priorité est de rationaliser l'organisation de ceux qui existent.

Valider les signaux

Il n'y a quasiment pas de journée sans signaux d'alerte. Le nombre d'alertes augmente, mais cela ne veut pas nécessairement dire que les risques augmentent. Une meilleure sensibilité des dispositifs de surveillance peut expliquer cette tendance. Et celle-ci a fait des progrès considérables avec la numérisation des systèmes d'information, la diffusion des méthodes de PCR et des tests immunologiques, le typage en routine des souches, la biosurveillance des expositions et des effets, les outils de *data mining*, etc.

Ainsi, une association des insuffisants rénaux, Renaloo, a pris connaissance des résultats d'une étude qui a observé un risque relatif de mortalité de 1,4 chez les patients dialysés avec un bain citraté. Dans un premier temps, ce résultat était passé relativement inaperçu. Renaloo lance une alerte. Il est intéressant de remarquer

que ce résultat a été produit par une étude basée sur des données d'un registre. Sans celui-ci, le risque était trop faible pour pouvoir être observé par les dispositifs de surveillance classique. Il faut valider ce signal et un travail associant les agences, l'association, les sociétés savantes et les industriels est lancé. C'est une bonne façon de procéder.

Autre exemple actuel avec les agrégats de cas d'agénésie transverse des membres supérieurs. Les difficultés d'analyser ces agrégats sont bien connues [22]. Selon la période de référence et le territoire considérés, les tests statistiques indiquent ou non un excès observé.

Il est donc important de disposer d'une démarche explicite de validation des signaux d'alerte comme Santé publique France tente de la faire. Cette validation devrait associer toutes les parties prenantes. Plus le signal est faible et incertain, plus il doit être discuté dans un cadre pluraliste.

Expliquer

Il existe un besoin évident de pédagogie de l'alerte, notamment pour les acteurs qui ne sont pas directement des acteurs de santé publique comme les journalistes et les élus locaux. Ainsi, en décembre 2017, le conseil général a décidé d'évacuer un collège de Vincennes dans le sous-sol duquel avait été trouvé du tétrachloréthylène. L'évaluation quantitative des risques réalisée par la Cire montrait un excès de risque faible pour les enfants, et des solutions simples et peu coûteuses de ventilation permettaient de normaliser la situation. La portée de ces résultats n'a pas pu être correctement expliquée à la population, légitimement inquiète avant la décision d'évacuation. Un concours de circonstances m'a amené à participer à une réunion publique qui a permis de donner ces explications. Cela a pris quelques dizaines de minutes pour que les parents d'élèves comprennent que le risque était faible et non urgent. Mais il était trop tard pour annuler la décision.

Organisation

Il est nécessaire de clarifier les responsabilités en matière d'alerte sanitaire et d'harmoniser les différents systèmes d'information, non pas pour les fusionner, ce serait illusoire, ni pour les regrouper dans une agence unique, mais pour améliorer leur coordination et leur compatibilité. Santé publique France est l'agence la mieux placée pour le faire.

Quel est le bon découpage du dispositif : par secteur (santé, aliment, environnement), par métier (médecins hospitaliers, médecins de ville, pharmaciens, vétérinaires, etc.) ? Cela demande une réflexion stratégique car, actuellement, le dispositif est hétérogène et peu adapté à la nature transectorielle de nombreuses alertes. Un progrès notable a été fait avec l'instauration de la réunion interministérielle et interagence hebdomadaire de sécurité sanitaire, présidée par le DGS, mais il faut aller plus loin dans l'énoncé même d'une doctrine de gestion partagée.

Une autre amélioration organisationnelle serait de désigner un interlocuteur unique auquel des citoyens inquiets pourraient s'adresser. Sa localisation au sein des agences régionales de santé (ARS) est la plus logique. La plateforme numérique pour les signalements par les professionnels et le public va dans ce sens. De même que la création en cours d'un pôle produits et pratiques associant l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), l'Agence de la biomédecine (ABM), l'Établissement français du sang (EFS), la Haute Autorité de santé (HAS) et l'Institut national du cancer (InCA).

Enfin, une réflexion sur la valeur décisionnelle de l'épidémiologie, sa capacité à influencer les modes de vie, les pratiques de soins et de production, son rôle dans l'élaboration de normes préventives est nécessaire, car les épidémiologistes ont une responsabilité sociale particulière qui n'est pas suffisamment débattue.

Conclusion : transparence et confiance

La société des XX^e et XXI^e siècles a vu et voit régulièrement émerger des technologies nouvelles destinées à s'implanter largement et profondément dans le quotidien, l'alimentation et l'environnement de nos concitoyens. Il s'ensuit que notre monde est de plus en plus risqué, que le seuil de perception des risques est abaissé et que le besoin de sécurité demande des systèmes d'alerte performants.

L'alerte est une fonction de base de la santé publique. Insuffisamment assurée, elle inquiète, elle suscite une indignation déstabilisatrice. Excessivement brandie, elle inquiète aussi et perd sa crédibilité. Pour paraphraser un slogan politique bien connu, trop d'alertes tuent l'alerte. C'est dans ce délicat équilibre entre trop et pas assez que se joue la confiance de la population, sans laquelle aucune gestion rationnelle du risque n'est possible [13].

L'alerte est souvent un grain de sable dans les engrenages organisationnels que les responsables voudraient le plus fluides possibles. Elle est fondamentalement dérangeante et perturbe le fonctionnement régulier des organisations, qu'il s'agisse des pouvoirs publics ou des acteurs économiques, ce qui conduit parfois à son déni.

L'alerte vient toujours interférer dans un rapport de forces. Elle arrange certains intérêts et en menace d'autres, ce qu'ont bien montré deux alertes célèbres qui ont conduit à retirer l'eau minérale Perrier du marché américain en 1990 et le Coca-Cola du marché français en 1999.

Ainsi, la gestion des alertes est une responsabilité risquée. Elle ne doit pas seulement être traitée du point de vue méthodologique. C'est une dimension sociotechnique dans laquelle la question clé est celle de la confiance des acteurs. Il ne s'agit donc pas de savoir si on a trop d'alertes ou pas assez. Le vrai enjeu est dans la capacité à articuler science, transparence et confiance. ■

L'alerte en santé publique : difficultés anciennes, défis récents et ressources inédites

La mise en place de dispositifs d'alerte et l'action de lanceurs d'alerte en santé publique suscitent la question de leur efficacité : les messages sont-ils bien reçus, compris, suivis d'effet ? « Mesurer » une telle efficacité n'a rien d'évident, pas plus que comparer le coût de tels dispositifs à l'économie qu'on suppose réalisée par la prise en compte d'un risque pour le système de santé. Encore faudrait-il avoir des critères clairs de cette efficacité : vise-t-on, à travers une campagne d'alerte, la disparition totale d'une pratique (l'alcool au volant, la sexualité sans protection, etc.), une diminution de celle-ci qui aurait pour effet de faire disparaître, ou presque, le risque, ou encore l'information et la sensibilisation de la population à un risque de santé ? Enfin, peut-on affirmer sans réserve que l'effet d'une alerte est toujours bénéfique : qu'est-ce qu'une vie placée sous le signe du risque ?

La difficulté d'une telle évaluation n'est pas inconnue. En 2013, la revue *Adsp* traitait de la question de la prévention, qui présente un certain nombre d'enjeux analogues à ceux que l'on aborde en s'intéressant à l'alerte en santé publique, et soulignait la difficulté à évaluer l'efficacité de la prévention. Elle analysait la portée, mais aussi les limites, des politiques de prévention.

Après être revenue sur les raisons déjà avancées pour rendre compte de l'efficacité parfois limitée des alertes en santé publique, nous commenterons deux éléments qui constituent aujourd'hui des points de difficulté supplémentaires. En guise de conclusion, nous examinerons une piste relativement inédite pour les dispositifs et les lanceurs d'alerte : celle qui consiste à exploiter les ressources du témoignage sensible et singulier. Si elle ne règle pas tous les problèmes, elle

Marie Gaille
Directrice de recherche en philosophie, SPHERE (Sciences, Philosophie, Histoire), UMR7219, CNRS-université Paris Diderot-université Paris 1 Panthéon Sorbonne



peut constituer une ressource précieuse dans l'arsenal de l'alerte.

Prévenir, alerter : mêmes maux, mêmes remèdes ?

Selon Patrick Peretti-Watel, l'une des causes majeures de la portée relative, sinon de l'échec, des campagnes de prévention, tient à l'insuffisante prise en compte du « récepteur » du message [50]. Selon lui, les campagnes de prévention visent un récepteur totalement fictif, une sorte d'« homo medicus » éduqué, arbitrant ses plaisirs et ses choix de vie en fonction d'une finalité première, sa santé, confiant dans l'information mise en avant dans les campagnes de prévention. Une telle fiction empêche d'appréhender la diversité des personnes visées par le message et le fait qu'elles n'arbitrent pas nécessairement leurs orientations en fonction de leur seule santé. Il met aussi en avant la méfiance, qui serait surtout nourrie par les « classes populaires », à l'égard des messages de prévention.

On peut, jusqu'à un certain point, reprendre cette analyse au sujet des campagnes d'alerte et de l'action des lanceurs d'alerte, tout d'abord pour souligner l'intérêt de la critique du récepteur fictif. Afin d'évoluer à partir de ce point de vue, l'alerte en santé publique pourrait s'inspirer des démarches engagées dans diverses spécialités médicales, qui ont reconnu la nécessité de partir des caractéristiques du « récepteur » pour formuler l'information à transmettre. Dans le domaine de l'éducation thérapeutique se développent ainsi des modèles pédagogiques dits « allostériques » et coopératifs, dans lesquels la connaissance délivrée au patient est élaborée à partir de ce qu'il sait déjà, des conceptions qu'il a de sa santé et de sa prise en charge, de son contexte de vie et de ses motivations psychologiques [23].

Le questionnement sur la hiérarchisation des finalités est également intéressant en ce qu'il empêche de supposer *a priori* que la santé (ou la poursuite de leur vie) est toujours première. D'autres dimensions de la vie peuvent prévaloir, pour un temps du moins, comme l'explique la diabétologue C. Waterlot à propos des patients non observants, qui arbitrent entre ce qui compte pour eux et la remise en cause des habitudes de vie du fait de la maladie chronique et de sa prise en charge [64]. Dans le domaine du risque environnemental, il existe aussi une riche littérature qui atteste de la réalité extrêmement diversifiée de ces arbitrages entre plusieurs finalités, et également de contextes où la visée de la santé est précaire, non que les personnes ignorent ou négligent les risques, mais parce qu'elles considèrent n'avoir d'autres options que de vivre avec [2].

Ce dernier point conduit à relativiser l'idée d'une plus grande méfiance des « classes populaires » à l'égard des messages de prévention ou d'alerte. Il existe sans doute plutôt des limites pour certains individus ou groupes à privilégier leur santé : notamment des limites socio-économiques ou des limites en termes de mobilité

(lorsqu'il s'agirait, pour préserver sa santé, de quitter un environnement insalubre ou polluant). Dans certains contextes, l'alerte peut-être perçue comme une forme de violence à l'égard des personnes, car elle pointe les insuffisances d'un mode de vie, déjà très contraint en termes de ressources [45].

Alerter dans un contexte de mise en doute de la démarche scientifique et de « campagnes de doute »

Les dispositifs d'alerte et les lanceurs d'alerte interviennent aujourd'hui dans un contexte qui rend leur action sans doute encore plus malaisée qu'auparavant : un contexte caractérisé par la mise en doute de la démarche scientifique et de ses résultats. Ce contexte conduit à relativiser la portée des connaissances disponibles et à aggraver les effets de rapports de forces trop favorables, à l'échelle nationale ou globale, aux activités et modes de vie polluants et toxiques [7]. Toute une littérature en histoire, sciences sociales et philosophie a mis en évidence un ensemble d'opérations de dissimulation, de distorsion ou de dévalorisation du savoir [24, 46, 53]. Comme le montrent Naomi Oreskes et Erik M. Conway, alors même que la connaissance scientifique s'inscrit dans une dynamique permanente d'évaluation, de discussion et de remaniements, « l'incertitude scientifique normale » a été dénoncée comme le signe de la fragilité de telle ou telle connaissance scientifique ; l'organisation de campagnes de dénigrement contre les auteurs de travaux qui pointaient les dangers de telle ou telle substance, à commencer par le tabac, a aussi pu être prouvée. Ces opérations de dissimulation, de distorsion ou de dévalorisation du savoir contribuent à créer une ambiance sociale défavorable à la connaissance scientifique et, partant, à la transmission d'alertes fondées sur celle-ci.

Alerter sur des risques invisibles

L'alerte en santé publique est par ailleurs confrontée à un véritable défi : celui de pointer des risques invisibles. La pollution de l'air dans l'espace domestique en constitue un bon exemple. Or, ce type de risques se démultiplie à l'heure actuelle. Comme le soulignait Ulrick Beck en 1986, ils sont non seulement dans l'air qu'on respire, les liquides et les aliments qu'on ingère, mais aussi dans les lieux où l'on vit, travaille, voyage, etc. [4]. Ils requièrent un travail scientifique de mise en visibilité, le plus souvent très patient et minutieux. Dans certains cas, de véritables réorientations des démarches et des méthodologies nouvelles sont requises : l'illustrent, par exemple, l'évolution de la toxicologie dans ses efforts pour appréhender les effets cocktails et les effets à long terme, voire transgénérationnels, de telle ou telle substance [43], ou la reconstitution de parcours pathologiques, biographiques et géographiques fondée sur la collaboration entre médecine et histoire, pour prouver le lien entre une pathologie et un environnement [55].

Les références entre crochets renvoient à la Bibliographie générale p. 56.

Conclusion : l'alerte en santé publique, un défi renouvelé, et la nécessité d'intégrer de nouveaux outils pour toucher les personnes

Les lanceurs d'alerte et les dispositifs d'alerte tiennent mieux compte qu'auparavant des contextes socioculturels variés à travers lesquels les risques sont appréhendés. On ne considère plus que toute négligence à l'égard d'une alerte sur un risque relève de l'irrationalité et on fait place à une vision plus complexe de l'appréhension du risque, en tenant compte des modes de vie et des préférences des personnes (quand elles peuvent s'exprimer) pour alerter à son sujet. En lien avec cette évolution, Céline Kermisch [36] estime possible la complémentarité entre conception réaliste, conception représentationnelle et conception constructiviste du risque.

Cependant, malgré cette évolution, on constate tous les jours que l'écart peut se maintenir entre une alerte de santé publique et le comportement préférentiel d'un individu ou d'un groupe. En outre, la perception des risques en santé paraît aujourd'hui malmenée par un

climat sceptique à l'égard de la démarche scientifique. Elle est particulièrement difficile pour les risques inapparents.

Compte tenu de ces différents points, l'alerte en santé publique demeure un véritable défi. Peut-être conviendrait-il d'explorer de nouvelles manières d'alerter, et notamment d'apprendre à utiliser les ressources du témoignage sensible. La biologiste marine américaine Rachel Carson l'avait bien compris. *Printemps silencieux* (1962), son best-seller traduit dans le monde entier sur les effets du DDT, s'ouvre par une « fable pour demain », tragique, racontant la disparition des oiseaux, de leurs chants, des fleurs et des bourgeons sur les arbres, et la multiplication des morts inexpliquées et des formes de dégénérescence, sur un mode narratif et sensible [9]. Les dispositifs d'alerte doivent apprendre à *toucher* ceux qu'ils visent ; et la santé publique doit donc se doter d'outils d'analyse, éthiques, ethnographiques à même d'appréhender le risque inscrit dans la vie, le corps et la sensibilité des personnes. ■



tribunes

Le difficile accouchement d'une instance nationale de prise en compte des alertes : la cnDAspe

Marie-Christine Blandin, sénatrice de 2001 à 2017, a été l'auteure de la loi de 2013 sur la protection des lanceurs d'alerte et la déontologie de l'expertise. Elle témoigne ici des difficultés rencontrées pour faire naître et vivre une instance de recueil des alertes : la Commission nationale de la déontologie et des alertes en matière de santé publique et d'environnement (cnDAspe).

Marie-Christine Blandin
Sénatrice honoraire (Écologistes)

Cassandre mal aimée

Cassandre ne se trompait pas. Elle alerta sur le risque que Pâris et sa belle Hélène feraient courir à Troie, et sur le danger que comportait ce mystérieux cheval offert, mais elle ne fut pas récompensée de sa perspicacité : elle fut violée, mariée de force, puis assassinée. Et même de nos jours, « jouer les Cassandre » reste péjoratif et s'apparente davantage à une vision systématiquement pessimiste¹ qu'à une grande sagacité.

Loin des héros prédestinés de la mythologie grecque, les lanceurs d'alerte sont des salariés, des riverains, des usagers, victimes ou témoins, qui doutent ou qui savent, et dont les signalements n'ont trouvé aucun débouché, aucune écoute : leur défense de l'intérêt général se heurte à l'indifférence, leur inconfort va croissant, leur indignation intérieure déborde... et ils parlent publiquement, courageusement.

Prise en défaut, la structure atteinte dans sa réputation, met souvent plus d'énergie à neutraliser le porteur d'alerte qu'à en étudier sérieusement le message : indifférence, discrédit, humiliation, relégation, menaces, fragilisation économique, licenciements sont des outils variés et redoutables, qui mettent à rude épreuve celui ou celle qui a parlé, sa famille, son sang-froid, son équilibre psychologique.

L'alerte n'est pas accueillie avec bienveillance, parce qu'elle bouscule le quotidien, parce qu'elle pointe un dysfonctionnement,

parce qu'elle fait vaciller des certitudes. Et dans ce monde en compétition permanente, entre industries, entre institutions, entre chercheurs, entre cadres, elle fait surgir le spectre du discrédit de la structure ou de la faute d'un individu. Alors le système se défend avant même de comprendre, se faisant plus de mal que de bien. Dans les pires cas, l'alerte peut mettre au jour des pratiques douteuses, des complaisances coupables ou des corruptions. Les réactions n'en sont alors que plus violentes.

De plus, jusque dans les années 1980, la culture de l'alerte est méconnue, voire assimilée à la dénonciation. Et l'évocation des délations durant le régime de Vichy peut semer la confusion, particulièrement lorsque l'on évoque l'anonymat de celui qui alerte.

Le cas exemplaire de l'amiante

L'utilisation prolongée de l'amiante en France fut le triste résultat d'une surdité passive ou délibérée aux alertes : refus de mettre en cause une « fibre miraculeuse évitant l'incendie », intérêts industriels, expertises biaisées, complaisance et ronronnement administratifs et politiques, ont différé de quatre-vingt-dix ans l'interdiction des fibres cancérogènes. Que pesait la parole des ouvrières d'Amisol² ou des dockers³ de Dunkerque ?

Quel poids avait le rapport de l'inspecteur du travail Denis Auribault, sur la surmortalité

2. Usine de tissage de fibres d'amiante située à Clermont-Ferrand, de 1909 à 1974.

3. Déchargeant des plaques de marbre colmatées par des sacs déchirés d'amiante en vrac, de nombreux dockers, et même des épouses nettoyant les vêtements de travail, sont décédés.

1. Lire Les Sombres Précurseurs. Une sociologie pragmatique de l'alerte et du risque, de Francis Chateauraynaud et Didier Torny, aux Editions de l'EHESS.

des ouvrières de Condé-sur-Noireau⁴, ou l'étude épidémiologique de Richard Doll⁵, face aux affirmations rassurantes d'académiciens, au chantage à l'emploi, et au fameux Comité permanent amiante⁶, qui inventa « l'usage contrôlé » pour empêcher l'interdiction ?

Lors de son audition au Sénat⁷, questionné sur l'absence d'alerte remontant des services ou du cabinet vers le ministre, Jacques Barrot⁸, alors ministre des Affaires sociales, expliqua en toute sincérité que fonctionnaires et attachés s'efforcent d'apporter des solutions, pas des problèmes.

Amiante, sang contaminé, canicule de 2003, Mediator sont des sujets très différents. Pourtant on retrouve les mêmes caractéristiques structurelles : tout d'abord les autorités ne voient pas, tandis que des citoyens usagers, clients ou professionnels alertent et ne sont pas entendus.

Dans un second temps, les autorités minimisent ou font des choix qui s'avèreront inappropriés. On retrouve régulièrement la mixité des intérêts privés et publics : composition du Comité permanent amiante, suppression par l'INRS d'un rendu d'une étude sur la dangerosité de quatre éthers de glycol dans un colloque international copiloté par le CNRS, une place réservée au LEEM (Les Entreprises du médicament, syndicat du secteur pharmaceutique), représenté par le laboratoire Servier dans la Commission de suivi des médicaments, le jour de la décision sur le Mediator⁹.

Simultanément les problèmes commencent

pour les lanceurs d'alerte : tension avec la hiérarchie et les collègues (Irène Frachon, Christian Vélot), fin des financements (Robert Bellé, laboratoire de Roscoff, pour ses études sur les effets du glyphosate), poursuites en justice (Pierre Ménétou, pour ses alertes sur les effets du sel), licenciement (André Cicoletta)¹⁰.

Le dernier stade, c'est l'éclatement au grand jour du scandale. On compte les morts, on évalue les coûts, on fait des lois et on mégotte les compensations. Quand celles et ceux qui savent se taisent, les dégâts sont trop tardivement stoppés (scandale des prothèses mammaires).

Les temps changent

L'arsenal législatif est indissociable d'un environnement international et d'une évolution culturelle. Après le Sommet de la Terre de Rio en 1992, la loi Barnier de 1995 énonce : « *L'absence de certitudes [...] ne doit pas retarder l'adoption de mesures effectives et proportionnées visant à prévenir un risque de dommages graves et irréversibles à l'environnement à un coût économiquement acceptable.* » La popularisation d'une notion comme le principe de précaution conduit à son utilisation extensive, qui dépasse parfois les textes (Roselyne Bachelot évoquant le « principe de précaution¹¹ » adossé à la Constitution, pour justifier la vaccination massive contre la grippe, alors que la rédaction législative de ce principe ne concerne que l'environnement).

Le principe de la séparation de l'expertise et de la décision amène l'installation des agences sanitaires¹², certaines impulsées par des scandales. En 2008, dans son rapport sur la gouvernance remis à J.-L. Borloo, ministre de l'Écologie, Corinne Lepage recommande l'instauration d'un statut de protection des lanceurs d'alerte internes ou externes. Les liens étroits entre Santé et Environnement font leur chemin, et des programmes dédiés, ainsi que des plans d'action sont élaborés. Les idées se clarifient et les concepts de danger avéré et de risque probable avec leur corollaire de prévention et de précaution deviennent familiers. En 2015, le Comité de la prévention et de la précaution publie l'avis « Signal émergent, alerte et prise de

décision en santé et en environnement ». Les institutions se mobilisent, s'équipent, ouvrent leurs conseils d'administration.

Enfin, dans la loi recherche de 2013, un chapitre est consacré aux sciences participatives, et à l'image des contributions des associations de malades, les observations, les alertes, les demandes des usagers, des amateurs, des patients trouvent toute leur place. En 2016, sept organismes publics de recherche, d'expertise et d'évaluation des risques sanitaires et environnementaux¹³ approuvent une charte de l'ouverture à la société.

Step by step... ou pas de tango ?

Mon rapport *Risques chimiques au quotidien* remis en 2008 à l'Office parlementaire des choix scientifiques et techniques (OPECST) mentionnait parmi ses préconisations la création d'une Haute Autorité de protection des lanceurs d'alerte. L'OPECST minora en simple commission *ad hoc*. Dans la loi Grenelle, un amendement fut voté, qui reprenait la proposition du groupe biodiversité : une Haute Autorité de protection des lanceurs d'alerte. Il ne fut jamais appliqué. En 2011, François Autain, le rapporteur de la Commission d'enquête sénatoriale « Évaluation et suivi des médicaments » suite au scandale du Mediator, y fait voter à l'unanimité la proposition d'une Haute Autorité pour les lanceurs d'alerte... sans suite.

À cette époque, il y a déjà en France six lois sur l'alerte, mais leurs champs sont particulièrement étroits, et parfois contradictoires. Ce qui peut donner du fil à retordre à la défense d'un lanceur d'alerte poursuivi pour diffamation. Les lois sont souvent élaborées suite à un scandale, comme le texte du ministre Xavier Bertrand après le Mediator, et ciblent par leur contenu les maux repérés par l'actualité récente. Aux Assises du médicament de 2011, le ministre avait d'ailleurs déclaré : « *D'emblée je décide d'accorder toute mon attention aux lanceurs d'alerte comme Irène Frachon ou la revue Prescrire.* »

En 2011 le basculement du Sénat à gauche

4. Usines Honeywell (Valco Ferodo) équipementier. Outre les salariés d'hier, les riverains sont encore actuellement dans un environnement contaminé.

5. Publiée en 1955 dans le *British Journal of Industrial Medicine*, elle démontre le lien entre l'amiante et le cancer du poumon.

6. Création du directeur de l'INRS (Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles, association loi de 1901) en 1982, ce comité regroupe industriels, scientifiques et fonctionnaires ministériels.

7. Mission commune d'information sur le bilan et les conséquences de la contamination par l'amiante. Octobre 2005.

8. Après le rapport de l'Inserm (Institut national de la santé et de la recherche médicale), en juillet 1996, Jacques Barrot, ministre des Affaires sociales, annonça l'interdiction de la fabrication, de l'importation et de la mise en vente de produits contenant de l'amiante à compter du 1^{er} janvier 1997. Il précisait dès cette date qu'il y aurait des dérogations pour certains produits.

9. Rapports Igas (Inspection générale des affaires sociales), 2011, Anne-Carole Bensadon, Etienne Marie, Aquilino Morelle.,

10. Il sera réintégré après une défense basée sur les droits de l'homme et du citoyen, au nom de la liberté d'expression.

11. En 2005, le principe de précaution est rédigé dans l'article 5 de la Charte de l'environnement, elle-même adossée à la Constitution de 1958.

12. La création de l'Afssa (Agence française de sécurité sanitaire des aliments), par exemple, suivit la crise de la vache folle en 1999.

13. Anses (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail), BRGM (Bureau de recherches géologiques et minières), Ifsttar (Institut français des sciences et technologies des transports, de l'aménagement et des réseaux), Ineris (Institut national de l'environnement industriel et des risques) IRSN (Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire), Irstea (Institut national de recherche en sciences et technologies pour l'environnement et l'agriculture), Santé publique France.



créée une opportunité inédite pour les parlementaires de la majorité, dont les écologistes, de déposer avec espoir des propositions de lois. La loi Blandin s'appelait initialement : « loi relative à la création de la Haute Autorité de l'expertise scientifique et de l'alerte en matière de santé et d'environnement ».

Mais être d'une majorité ne suffit pas à créer l'adhésion, surtout quand les connivences avec les ministres n'existent pas. Difficulté supplémentaire, le texte est transversal, il requiert l'avis des ministres de la Santé (qui n'a pas envie de fâcher les laboratoires), de l'Environnement (qui n'est pas central dans les priorités du gouvernement), de la Recherche (qui craint que les chercheurs se sentent mis en cause), du Travail (qui, en pleines négociations sociales, ne veut plus toucher à rien) et de l'Agriculture (le temple de la cogestion a déjà trop à faire avec les pesticides). Au-delà des réticences politiques, le simple fait de devoir coordonner les agendas des chargés de mission de plusieurs ministères est un casse-tête insurmontable : il faudra l'intervention du Pr Lyon-Caen, alors au cabinet du président Hollande, pour que tout le monde consente à se mettre autour d'une table.

Déposé en août 2012, le texte qui proposait une « Haute Autorité » reçoit un avis négatif en Commission du développement durable du Sénat, puis dégage un consensus pour la création d'une simple « commission ». La Commission des affaires sociales du Sénat articule la procédure avec les CHSCT (comités d'hygiène, de sécurité et des conditions de travail), et ajoute le droit à la formation spécifique des représentants en cas d'alerte. Le vote en première lecture est obtenu à quelques voix près. Pendant la navette, le texte change de commission et, à l'Assemblée nationale, le ministre du Travail, Michel Sapin, obtient de ses amis la suppression du droit à la formation des salariés des CHSCT en cas d'alerte.

De retour au Sénat, le texte, moins ambitieux, est largement voté. De plus, des groupes conditionnent leur vote à un dispositif qui ne coûte rien. La mode est alors à fustiger tous les comités « Théodule » et autres « Hautes Autorités qui démantèlent l'État et la justice »¹⁴.

14. Depuis, les gouvernements successifs et le Parlement ont installé de nouvelles Hautes Autorités.

La ministre de l'Écologie Delphine Batho s'y engage, promettant d'abriter la future Commission nationale de la déontologie et de l'alerte en santé publique et environnement (cnDAspe).

En 2013, la loi « relative à l'indépendance de l'expertise en matière de santé et d'environnement et à la protection des lanceurs d'alerte » est promulguée. En 2014, les décrets sortent. On attend la nomination des vingt membres (Conseil d'État, ministères, agences, Conseil économique, social et environnemental [CESE], Parlement...). En 2015, le Sénat nomme ses deux représentants.

En 2016, une question d'actualité dévoile le dernier retardataire : le ministère de l'Agriculture. Ce n'est qu'en janvier 2017 que Ségolène Royal installe enfin la Commission de la déontologie et de l'alerte. Avec peu de moyens, mais une composition exemplaire et des membres motivés, elle débute ses travaux, épaulée par un conseil scientifique, le CPP (Comité pour la prévention et la précaution). Par décret je suis nommée présidente et Denis Zmirou-Navier vice-président. Nous touchons au but après quatre ans d'attente.

Mais le système ne profitera pas pleinement des avancées de la loi de 2013 : au cours du débat sur le projet de loi « relative à la transparence, à la lutte contre la corruption et à la modernisation de la vie économique », les ONG suggèrent d'étendre la protection du lanceur d'alerte à tous les champs, dont les délits financiers. Cette belle initiative, sous couvert d'uniformisation, altèrera profondément la loi de 2013, dont certains articles seront réécrits, le droit de protection des associations, le suivi du message de l'alerte et la définition des critères de recevabilité supprimés, et le processus de l'alerte restreint aux rapports internes à l'entreprise.

Le Conseil d'État avait pourtant sorti un rapport sur l'alerte dans lequel est salué le dispositif prévu par la loi de 2013. La réglementation devient si confuse que le Défenseur des droits, Jacques Toubon, désormais en charge de protéger le lanceur d'alerte, cosigne avec la cnDAspe une lettre au Premier ministre l'invitant à restaurer les acquis de la loi de 2013 et à mettre en cohérence les textes en vigueur.

Pendant ce temps, la commission travaille, se concentrant sur la déontologie et les registres

de recueil des alertes dans les organismes, et, mon mandat de sénatrice touchant à sa fin, ma présidence s'éteint : quatre ans de lenteur m'auront privée de la suite.

Un ultime rendez-vous auprès du ministre de l'Écologie Nicolas Hulot nous permet de demander une rectification législative, des moyens, un nouveau décret pour la présidence désormais vacante, et assurée par Denis Zmirou-Navier. L'écoute est excellente. Il ne se passera rien.

La protection et la défense de l'alerte ont toujours du mal à s'exercer. La loi sur le secret des affaires, qui transpose dans le droit français une directive européenne sur la protection des savoir-faire et des informations commerciales, est validée en juillet 2018 par le Conseil constitutionnel. Sa rédaction fragilise le droit à l'alerte, et pourra cautionner les procès « baillons ». Par ailleurs, la Commission d'accès aux documents administratifs (Cada) invoque le secret des affaires pour que restent inaccessibles au journal *Le Monde* les documents de l'établissement public à caractère industriel et commercial habilité à contrôler les dispositifs de prothèses de hanche et d'implants. De même, l'Agence du médicament refuse de rendre publique l'autorisation de mise sur le marché (AMM) complète du nouveau Levothyrox en l'allégeant de toutes ses parties sensibles.

Et pourtant elle tourne

Le système résiste, met des bâtons dans les roues, mais faisant sien le vocabulaire de l'alerte pour son image, le popularise. Des chercheurs, des journalistes, des écrivains jouent un rôle déterminant. Les ONG ne lâchent pas.

Fin 2018, la cnDAspe n'avait toujours pas de site Internet (!) alors que la loi prévoit la publicité de ses travaux. Elle est appuyée par des salariés qui ont bien d'autres tâches. Mais les bonnes pratiques s'échangent, les registres d'alerte sont effectifs. Son second rapport d'activité est dense. La fragile cnDAspe a la force de ceux qui grandissent sans confort, et ses tutelles feraient bien de prendre la mesure de ce qu'induit, pour la démocratie, et pour son image, la mauvaise volonté à appliquer la chose votée. ■

Phyto-Victimes, une association qui agit pour briser l'invisibilité des professionnels victimes des pesticides

L'association Phyto-Victimes vient en aide aux personnes atteintes d'une pathologie en lien à une exposition aux pesticides durant leur vie professionnelle.

Apprendre que vous êtes atteint d'une maladie grave, c'est violent, les conséquences sont nombreuses et vous ne pouvez-vous empêcher de vous demander quelle est la cause de cela. Dans le meilleur des cas, le médecin qui vous suit est averti des impacts sanitaires des pesticides et fait le lien avec votre métier. C'est un deuxième tsunami qui vous submerge, surtout quand vous exercez votre métier avec passion. Mais il y a plus révoltant : pour beaucoup de personnes, le diagnostic reste sans explications ou, pire, avec l'étiquette de maladie d'origine psychologique, alors que l'exposition professionnelle aux pesticides est réelle.

Lutter contre la maladie au quotidien, se battre pendant des années pour être reconnu en maladie professionnelle, voici les deux combats que les professionnels victimes des pesticides mènent. Confrontés à cette dure réalité, et ne trouvant pas auprès des structures existantes de véritable appui, des professionnels ont décidé, en mars 2011, de créer Phyto-Victimes, une association qui vient en aide à l'ensemble des professionnels victimes des pesticides en les accompagnant notamment dans leurs procédures de reconnaissance en maladie professionnelle (RMP), en participant à l'évolution de la législation autour de la reconnaissance en maladie professionnelle, ainsi qu'en informant des impacts sanitaires des pesticides.

Œuvrer pour la reconnaissance en maladie professionnelle

La reconnaissance en maladie professionnelle des victimes des pesticides est la mission principale de Phyto-Victimes. Cette procédure, qui se réalise auprès des organismes de sécurité

sociale, se base sur des tableaux faisant le lien entre des pathologies et des expositions professionnelles. Elle permet aux victimes d'être reconnues comme telles et de percevoir une indemnité à vie, qui, même si elle ne peut pas effacer la maladie, permet d'améliorer la vie quotidienne des victimes.

Depuis 2011, plus de 400 dossiers ont été recensés par notre association sur tout le territoire national : exploitants et salariés agricoles, menuisiers, techniciens de coopératives, agents des espaces verts, paysagistes... Ils souffrent de pathologies telles que la maladie de Parkinson ; divers cancers (lymphome(s), leucémie, prostate, vessie, etc.) ; hypersensibilité aux produits chimiques...

Pourtant il existe une sous-évaluation des maladies professionnelles liées aux pesticides, principalement en raison d'une méconnaissance, voire d'un déni, du lien qui peut exister entre pesticides et santé, que ce soit de la part d'une partie du monde médical ou des organismes de sécurité sociale, et par conséquent des victimes elles-mêmes.

De plus, il existe des pathologies très difficiles à diagnostiquer, comme le syndrome d'hypersensibilité chimique multiple (MCS), laissant ainsi les malades dans une situation d'errance médicale, et donc dans l'incapacité de faire une demande de reconnaissance en maladie professionnelle.

Par ailleurs, la procédure de reconnaissance en maladie professionnelle, en raison des nombreuses étapes et délais à respecter, demande un investissement important de la part des victimes, qui n'ont pas forcément les ressources pour se battre, ayant déjà à affronter la maladie.



Enfin, les tableaux de maladies professionnelles (qui sont la base de la RMP) sont différents selon le régime de sécurité sociale. Ainsi, concernant les pesticides, alors que les connaissances des effets sanitaires sur la santé sont multiples¹, il existe seulement deux tableaux dans le régime agricole faisant le lien entre l'exposition professionnelle à ces produits et la maladie de Parkinson ainsi que certaines hémopathies (les lymphomes malins non hodgkiniens, selon la classification de l'Organisation mondiale de la santé). Et ces tableaux n'existent pas dans les autres régimes. Faute de tableaux, certaines maladies professionnelles ne sont pas déclarées.

Les obstacles à la reconnaissance en maladie professionnelle sont donc nombreux. Pourtant, moins il y a de reconnaissances, plus il est facile de minimiser les impacts sanitaires des pesticides. C'est pourquoi notre association travaille avec un cabinet d'avocats spécialisés pour apporter une aide juridique aux victimes qui en ont besoin, mais aussi avec des chercheurs pour compléter les connaissances sur les expositions et les effets sanitaires des pesticides. Pour ce faire, Phyto-Victimes s'est également fixé pour objectif de recenser des informations concernant les parcours professionnels et médicaux des personnes qui nous contactent, afin d'avoir une meilleure vision des diverses pathologies liées à l'usage des pesticides. Cela nous est indispensable

1. Voir la synthèse publiée en 2013 par l'Institut national de la santé et de la recherche médicale, *Pesticides : effets sur la santé*.

pour proposer un meilleur accompagnement des victimes, pour demander des recherches sur des pathologies régulièrement recensées, mais aussi pour faire évoluer la législation sur le système de réparation, comme par exemple *via* la création de nouveaux tableaux de maladies professionnelles.

Prévenir et réparer

Pour défendre les droits des victimes des pesticides, nous avons toujours tenu à collaborer avec les différents acteurs concernés par cette problématique (institutionnels, politiques, associations...) et nous participons à différents groupes de travail au niveau national et local, par exemple celui du suivi des autorisations de mise sur le marché (avec l'Agence nationale de sécurité sanitaire), la Commission supérieure des maladies professionnelles en agriculture... Ainsi nous travaillons à chaque étape du système de reconnaissance en maladie professionnelle.

Nous allons même plus loin, en proposant des dispositifs complémentaires à la fois pour la réparation et la prévention. En effet, face à la difficulté des procédures juridiques toujours plus complexes et onéreuses, ainsi qu'à l'impossibilité d'une véritable indemnisation pour les victimes des pesticides, il nous est apparu nécessaire de mettre en place un Fonds d'indemnisation pour les victimes des produits phytosanitaires, abondé par les firmes qui sont les véritables responsables des pathologies liées à l'utilisation des produits phytosanitaires. C'est une véritable bataille que nous avons lancée, soutenus par des

parlementaires comme Nicole Bonnefoy, Dominique Potier, Delphine Batho, Matthieu Orphelin.

Nous réalisons également des actions de sensibilisation et de prévention auprès du tout public, avec la volonté d'être particulièrement présents dans les établissements scolaires (principalement des lycées agricoles) afin d'informer des impacts des pesticides sur la santé. En effet, il est nécessaire que chacun soit, dès le plus jeune âge, conscient du fait que son mode de consommation ou ses choix de travail ont un impact sur sa propre exposition aux pesticides, mais aussi sur celles des nombreux professionnels qui participent à l'élaboration d'un produit. Nos intervenants étant majoritairement des professionnels du monde agricole, les messages délivrés ont un impact plus grand auprès des élèves.

L'utilisation des pesticides résulte d'un choix sociétal décidé alors que la production agricole ne suffisait pas à nourrir l'ensemble de la population. Mais les conséquences sanitaires de ces produits sont nombreuses et concernent chaque personne, et en premier lieu les professionnels. Pourtant il est encore difficile pour certaines structures de reconnaître ces effets. C'est pourquoi l'association Phyto-Victimes œuvre, à travers ses nombreuses missions, pour briser l'invisibilité qui entoure les professionnels victimes des pesticides. Phyto-Victimes a su en peu d'années se positionner comme un acteur incontournable sur ce sujet, et continuera à défendre les droits des professionnels victimes des pesticides aussi longtemps que cela sera nécessaire. ■

Amiante : tirer les leçons d'une tragédie

Créée en 1996, l'Association nationale de défense des victimes de l'amiante soutient les victimes, défend leurs droits, et souhaite que les responsables soient poursuivis devant la justice.

Les références entre crochets renvoient à la Bibliographie générale p. 56.

Alain Bobbio
Secrétaire national de l'Andeva
(Association nationale de défense des victimes de l'amiante)

L'utilisation massive et prolongée de l'amiante a causé la plus grande catastrophe sanitaire que la France ait jamais connue. Le danger de ces fibres mortelles était identifié de longue date. Mais le lobby international des industriels de l'amiante a su manipuler l'opinion publique et anesthésier les décideurs politiques, réussissant ainsi à prolonger l'utilisation légale de ces fibres tueuses. Le coût social – humain et environnemental – de ce matériau « bon marché » sera exorbitant : 100 000 morts annoncées, des millions de tonnes de matériaux cancérigènes dégradés laissées en héritage aux générations futures¹.

Une catastrophe d'une telle ampleur aurait pu être évitée. Des dizaines de milliers de vies humaines auraient été épargnées si les lanceurs d'alerte avaient été entendus. Mais la recherche du profit de quelques-uns a prévalu sur la protection de la santé de tous. Notre société sera-t-elle capable de tirer les leçons de cette tragédie pour en éviter d'autres ?

L'amiante : un matériel dont le danger était suspecté depuis longtemps

La connaissance scientifique des maladies liées à l'amiante est ancienne. Elle s'est approfondie au fil des décennies. « *Si le risque de développer une fibrose pulmonaire sous l'influence de l'amiante inhalé (asbestose) est identifié depuis le début du xxe siècle, celui de déve-*

1. En 1998, l'Ademe (Agence de l'environnement et de la maîtrise de l'énergie) estimait à 24 millions de tonnes la quantité de matériaux en amiante-ciment encore en place et à 200 000 tonnes (20 millions de mètres carrés!) les flocages et calorifugeages.

opper un cancer du fait d'une exposition à l'amiante est soupçonné depuis 1935² pour le cancer broncho-pulmonaire, considéré comme prouvé épidémiologiquement en 1955³ pour le cancer broncho-pulmonaire et en 1960⁴ pour le cancer pleural primitif (mésothéliome)», résume le Pr Claude Got [25].

Mais on savait depuis bien plus longtemps que ces fibres étaient dangereuses et qu'elles pouvaient tuer. « *Les Romains extrayaient l'amiante des Alpes italiennes et des montagnes de l'Oural. Pline (50 ans avant J.-C.) mentionne les difficultés de sa préparation et de son tissage, opérations qu'il considère comme très nocives pour la santé et qu'il énumère avec d'autres parmi les Maladies des Esclaves* », rappelle le Dr Dhers⁵. En France, en 1906, l'inspecteur du travail Auribault signalait plusieurs dizaines de décès dans une usine de tissage d'amiante en Normandie⁶. Il faudra pourtant attendre 1997 pour que l'amiante soit enfin interdit en France, et 2005 pour que cette interdiction soit étendue à tous les pays de l'Union européenne. Le décalage est flagrant entre cette connaissance ancienne du danger et la « *réaction tardive et insuffisante des auto-*

2. En 1933, en Grande-Bretagne, le Dr Gloyne décrit des cas de cancers bronchiques causés par l'amiante.

3. Voir l'étude de l'épidémiologiste Richard Doll parue en 1955 dans le *British Journal of Industrial Medicine*.

4. Voir l'étude du Dr Wagner sur les mines d'amiante en Afrique du Sud, qui démontre l'origine professionnelle mais aussi environnementale du mésothéliome, y compris pour de faibles doses.

5. Dhers V. *Amiante et asbestose pulmonaire*. 1930.

6. « *Note sur l'hygiène et la sécurité des ouvriers dans les filatures et tissages d'amiante* » par M. Auribault, inspecteur départemental du travail à Caen, 1906.



rités sanitaires» constatée par une mission d'information du Sénat en 20057.

La première réglementation spécifique sur l'amiante n'a été promulguée qu'en 1977. Elle était le fruit de plusieurs années de travail acharné du collectif intersyndical de Jussieu et d'Henri Pézerat, qui fut un lanceur d'alerte de premier plan. Les chercheurs de cette université truffée d'amiante réussirent à la fois à construire une contre-expertise scientifique, à se lier à des collectifs de salariés exposés (Amisol) et à mener une intense campagne médiatique qui fit du danger de l'amiante une question politique incontournable.

Paradoxalement, cette réglementation amiante de 1977 fut à la fois un progrès et un étouffoir. Elle instaurait pour la première fois des mesures de protection et un suivi médical pour les travailleurs exposés. Mais elle fixait aussi une valeur limite d'exposition de deux fibres par millilitre d'air pour huit heures de travail⁸, malgré l'avertissement du groupe de travail du ministère de la Santé qui planchait sur ces textes : « Ces valeurs ne sont pas établies pour assurer la prévention des mésothéliomes⁹ » et malgré la mise en garde du Pr Bignon : « De telles normes ont été établies pour protéger les travailleurs contre les asbestos, mais elles sont sûrement insuffisantes comme protection vis-à-vis du cancer¹⁰. »

Après 1977, la mobilisation contre l'amiante a fléchi. Beaucoup de syndicalistes se bornèrent dès lors à réclamer l'application de la loi. La question de l'amiante s'effaça dans les médias. Dans ce contexte, les multinationales de l'amiante, échaudées par l'impact de la campagne anti-amiante menée au milieu des années 1970 dans la presse, s'appliquèrent à « ne pas réveiller le chat qui dort¹¹ » pour éviter qu'il ne griffe. Conscientes qu'elles ne pouvaient plus camper dans le déni du danger, elles élaborèrent une stratégie sophistiquée visant à promouvoir le

mythe de l'usage « contrôlé » de ce redoutable cancérigène. Cette stratégie, déclinée dans chaque pays, combinait des campagnes de désinformation et un chantage à l'emploi pour éviter que les gouvernements n'adoptent une réglementation trop contraignante, ainsi que la recherche de cautions scientifiques et syndicales pour valider l'utilisation « sécuritaire » de cette fibre tueuse et retarder son interdiction.

Une résistance à l'interdiction organisée autour des producteurs

En France, le Comité permanent amiante (CPA) fut un maillon essentiel de cette stratégie. Créée en 1982 à l'initiative de l'INRS (Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles), cette structure « informelle » regroupait des représentants des multinationales de l'amiante, d'une société de lobbying (CES), de l'Institut national de la consommation, des ministères chargés du travail, de la santé et de l'environnement, des organisations syndicales (CFDT, CGT, CGC) et de l'Inserm. Le CPA était logé, financé et manipulé par l'industrie. Le rapport de la mission sénatoriale de 2005 tire un bilan très sévère des carences de l'État, « anesthésié par le lobby de l'amiante¹². »

Bien avant que la question de l'interdiction soit posée, celle du remplacement des matériaux contenant de l'amiante par des matériaux moins dangereux a émergé dans l'espace public. Dès 1951, les frères Blandin, deux entrepreneurs spécialisés dans le flocage, abandonnèrent l'amiante, trop dangereux à leurs yeux, et firent breveter un procédé utilisant d'autres fibres minérales à base de laitier de hauts-fourneaux. Mais les pouvoirs publics attendront plus d'un quart de siècle pour décider l'interdiction des flocages contenant plus de 1 % d'amiante dans tous les bâtiments¹³, malgré l'existence de ce procédé de substitution.

En 1986, le Bureau international du travail (BIT) a demandé aux pays de remplacer l'amiante par des matériaux moins dangereux. Le CPA a semé le doute sur la toxicité non évaluée des « fibres de substitution ». La recom-

mandation du BIT est restée lettre morte. L'industrie continuera pendant une décennie à produire des millions de tonnes de plaques pour toitures, de canalisations ou de bacs à fleurs en amiante-ciment... alors que, pour ces usages, des substituts sans danger – avec ou sans fibres – étaient depuis longtemps disponibles.

Le CPA s'est mobilisé à deux reprises pour que la France s'oppose à l'interdiction : en 1986 quand l'Agence américaine de protection de l'environnement (EPA) a proposé de bannir l'amiante aux États-Unis, et en 1991 quand l'Allemagne a proposé de l'interdire dans la Communauté économique européenne. C'est le CPA qui a élaboré l'argumentaire porté par les représentants de la France lors des réunions internationales. Cette politique criminelle fut contestée de l'intérieur même du gouvernement. « Des courriers, échangés de 1991 à 1992, entre les industriels, les ministères de l'Industrie et des Affaires étrangères, et Matignon, attestent que la France s'est employée à faire achopper un projet de directive européenne d'interdiction, en toute connaissance du péril sanitaire, pour préserver les intérêts des fleurons nationaux, Saint-Gobain et Eternit », écrit Eliane Patriarca dans un article publié par *Mediapart*¹⁴.

Le Quai d'Orsay défendait l'interdiction et s'opposait alors au ministère de l'Industrie. Il faisait une critique virulente de la position française selon laquelle « l'amiante doit pouvoir continuer à être fabriqué et vendu, quels que soient les dangers que représente son utilisation¹⁵ ». Jugeant cette position « intenable », Gérard Araud, sous-directeur des affaires communautaires au ministère des Affaires étrangères, expliquait : « L'amiante provoque des maladies mortelles et a déjà fait suffisamment de victimes. Tout argument ne prenant pas en compte cet impératif de santé publique est inacceptable [...]. Le contrôle total des poussières d'amiante reste du domaine de l'utopie. » Il ne fut pas entendu. La France contribua à torpiller l'interdiction dans l'Union européenne. Elle ne fut décidée que treize ans plus tard.

Les carences de l'État ont donc permis de déléguer à une structure informelle, sans existence juridique ni statuts, la politique

7. *Le drame de l'amiante en France : comprendre, mieux réparer, en tirer des leçons pour l'avenir*. Rapport de MM. Gérard Dériot et Jean-Pierre Godefroy au nom de la mission d'information commune, 2005.

8. Décret n° 77-949 du 17 août 1977.

9. En 1982, la conférence de Montréal confirmera que les valeurs limites ne protègent pas les salariés du cancer. Sous la pression des industriels menaçant de fermer leurs usines, le gouvernement français conservera inchangée la valeur limite de 2 fibres/ml. Elle ne sera abaissée qu'en 1987.

10. Lettre adressée par le Pr Bignon au Premier ministre, Raymond Barre, le 5 avril 1977.

11. L'expression est de M. Howe, responsable de l'agence de communication des industriels de l'amiante. Elle a été prononcée lors d'une conférence internationale de cette industrie à Londres en 1971.

12. L'expression est de M. Howe, responsable de l'agence de communication des industriels de l'amiante. Elle a été prononcée lors d'une conférence internationale de cette industrie à Londres en 1971.

13. Un arrêté du 29 juin 1977 a interdit le flocage à l'amiante pour les locaux d'habitation. Un décret du 20 mars 1978 a étendu cette interdiction à tous les bâtiments.

14. « Amiante : quand la guerre des ministères faisait triompher l'industrie », article d'Eliane Patriarca mis en ligne le 10 décembre 2018 sur le site de *Mediapart*, qui indique avoir eu accès à des documents saisis lors de perquisitions ordonnées par les juges d'instruction du Pôle de santé publique.

15. Note du Quai d'Orsay du 19 décembre 1992.

nationale et internationale de la France en matière d'amiante! Au vu de ce bilan, la conclusion de la mission sénatoriale citée plus haut est sans appel : « *Le ministère du Travail n'a pas compris que le CPA n'était rien d'autre que le "faux nez" des industriels*¹⁶. » En France, l'amiante a finalement été interdit le 1^{er} janvier 1997.

Le temps de latence moyen entre l'exposition à l'amiante et la survenue d'une pathologie est d'une trentaine d'année. Dès le début des années 1990, trente ans après la période du « tout amiante », on a donc vu s'amorcer une flambée du nombre de maladies et de décès. Elle a nourri une dynamique sociale collective qui a permis de relancer la bataille pour l'interdiction et de créer l'Association nationale de défense des victimes de l'amiante (Andeva) en février 1996. Sans le raz-de-marée des actions en « faute inexcusable de l'employeur » initié par l'association, des acquis majeurs tels que le Fonds d'indemnisation des victimes de l'amiante (Fiva) et la « pré-retraite amiante » (Acaata) n'auraient sans doute jamais été obtenus.

L'amiante a été interdit à partir du 1^{er} janvier 2005 dans l'Union européenne. Cette décision n'a surpris ni les industriels ni les États exportateurs, qui avaient préparé cette échéance en redéployant leurs exportations vers l'Asie. Alors que la production mondiale de l'amiante décline, sa consommation progresse dans plusieurs grands pays asiatiques, où se prépare une épidémie de cancers dans trente ans.

Après l'interdiction de l'amiante au Canada, la Russie est devenue le fer de lance de ce commerce international mortifère. À Genève, en mai 2019, les États producteurs opposeront – pour la septième fois en quatorze ans – un droit de veto à l'inscription de l'amiante chrysotile sur la liste des produits dangereux de la Convention de Rotterdam, qui regroupe plus de cent cinquante pays.

16. *Le drame de l'amiante en France : comprendre, mieux réparer, en tirer des leçons pour l'avenir* (rapport) par MM. Gérard Dériot et Jean-Pierre Godefroy au nom de la mission commune d'information (2005).

Le scandale de l'amiante a soulevé avec force des questions qu'on a retrouvées dans toutes les catastrophes sanitaires : Mediator¹⁷, Distilbène¹⁸, pesticides¹⁹, chlordécone²⁰...

Irène Frachon, lanceuse d'alerte sur le Mediator, a évoqué « *le récit effarant d'un crime industriel minutieusement organisé* » dont les auteurs « *n'ignoraient pas les conséquences, notamment mortelles* » et activaient « *des réseaux d'influence, de véritable corruption du monde médical* »²¹. Cette description pourrait s'appliquer au scandale de l'amiante. On retrouve chez les dirigeants d'Eternit, de Monsanto ou de Servier le même cynisme, les mêmes campagnes de désinformation, le même acharnement à discréditer les lanceurs d'alerte, la même volonté de rétribuer et d'instrumentaliser des scientifiques complaisants pour nourrir une stratégie du doute²²...

Ces scandales sanitaires ont ouvert un débat public sur les garanties d'une évaluation indépendante de la dangerosité des produits, sur la nécessaire séparation entre évaluation des risques et gestion des risques, sur la nécessaire vigilance en matière de conflits d'intérêts ou sur la protection des lanceurs d'alerte. Il existe aujourd'hui une abondante littérature sur ces sujets.

De l'expérience de deux décennies d'activité de l'Andeva, nous retiendrons deux conclusions essentielles.

1. Face à la logique financière inhumaine

17. Frachon I. *Mediator 150 mg. Combien de morts ? 1976-2009 Enquête sur une toxicité attendue*. Editions Dialogues.fr, 2010.

18. Mahé V. *Distilbène : des mots sur un scandale*. Albin Michel, 2010.

19. François P. *Un paysan contre Monsanto*. Fayard, 2017.

20. Confiant R., Boutrin L. *Chronique d'un empoisonnement annoncé. Le scandale du chlordécone aux Antilles françaises 1972-2002*. L'Harmattan, 2007. « *Chlordécone : les Antilles empoisonnées pour des générations* ». Le Monde, 6 juin 2018. « *Chlordécone, un scandale sanitaire* ». Le Monde, 29 septembre 2018.

21. Interview d'Irène Frachon sur RTL, le 9 septembre 2017.

22. Thébaud-Mony A. *La Science asservie. Santé publique : les collusion meurtrières entre industriels et chercheurs*. La Découverte, 2014.

de puissantes multinationales, l'énoncé d'idées justes ne suffit pas. Il faut construire des contre-pouvoirs par la mobilisation sociale et l'organisation collective des victimes, par la construction d'une contre-expertise scientifique indépendante, par la médiatisation du scandale sanitaire et par l'intervention auprès des décideurs publics. Rien n'est jamais acquis. L'actualité récente le confirme avec la reculade du gouvernement sur l'interdiction du glyphosate, la loi sur le secret des affaires retirant la protection des lanceurs d'alerte, le refus d'indemniser les victimes environnementales des pesticides au nom de « l'incertitude scientifique » et la minimisation délibérée du nombre de victimes antillaises du chlordécone indemnisables...

2. Au-delà de l'indemnisation légitime de leurs préjudices, les victimes sont en droit d'exiger que les auteurs de crimes industriels – si hauts placés soient-ils – rendent des comptes à la justice. Non par esprit de vengeance, mais pour que toutes les leçons d'une tragédie collective soient tirées afin d'en éviter d'autres.

En Italie, le PDG d'Eternit a été condamné à seize ans puis dix-huit ans de prison, avant d'être relaxé par la Cour de cassation, qui a jugé le dossier prescrit. En France, où les premières plaintes pénales ont été déposées il y a vingt-deux ans, la Cour de cassation a confirmé l'annulation des mises en examen des responsables nationaux (décideurs industriels et politiques, hauts fonctionnaires, lobbyistes du CPA) ; les juges d'instruction du Pôle de santé publique, soutenus par le Parquet, ont cessé leurs investigations et commencé à prononcer des non-lieu au motif qu'il est « *impossible de fixer la date d'intoxication* » par les fibres d'amiante et par conséquent d'en « *imputer la responsabilité à quiconque* ». Les victimes tentent aujourd'hui de contourner l'obstacle en engageant une citation directe. Elles n'accepteront pas que les 100 000 morts de l'amiante n'aient ni responsable ni coupable. ■



L'alerte : lancement et information

Les crises sanitaires successives ont montré le poids des lobbies, les très longs délais séparant le lancement de l'alerte des mesures de sécurité sanitaire et d'information.

Le sujet traité ici – le dispositif d'alerte du Mediator au Levothyrox – amène à réfléchir sur une double cause problématique, qu'il s'agisse de risque environnemental ou de sécurité sanitaire : quelle est la capacité du lanceur de l'alerte à la faire entendre et prendre en compte ? quel suivi pour informer les publics concernés et traduire dans le domaine réglementaire les mesures de protection à mettre en œuvre ?

Les crises du Mediator et du Levothyrox

Les crises sanitaires du Mediator et du Levothyrox se situent dans des contextes totalement différents, mais un constat s'impose : l'insuffisance du système de pharmacovigilance est aggravée par l'incapacité des agences de sécurité sanitaire à se saisir des alertes d'effets indésirables (EI) et à prendre des mesures de précaution rapides avant que le risque ne soit prouvé par la science de l'épidémiologie.

Pour le Mediator, mis sur le marché en 1976, la pneumologue Irène Frachon fut à la fois la lanceuse d'alerte et celle qui apporta, en 2009 par une étude cas-témoin, la preuve de la réalité du risque cardiovasculaire. Mais une alerte, émise en 1999 par le Dr Chiche, cardiologue à Marseille, avait été négligée par l'Afssaps¹, alors qu'il signalait déjà le risque valvulaire et le fait que le benfluorex, molécule active du Mediator, était un dérivé amphétaminique... La même année, le signalement d'un cas d'hypertension artérielle pulmonaire

(HTAP) mis en relation avec Mediator était émis par l'hôpital Bécclère. Le produit sera finalement retiré en 2009.

En France, il y avait pourtant le précédent d'un cousin du Mediator, l'Isoméride, prescrit en masse pour son intérêt anorexigène depuis 1976. Ce n'est qu'en 1996 qu'une étude cas-témoin multicentrique concernant l'HTAP motive la restriction de prescription aux services spécialisés. Ce qui n'empêche pas le laboratoire Servier de vendre la licence Isoméride aux États-Unis pour commercialisation sous le nom de Redux, autorisé par la Food and Drug Administration (FDA). Dès septembre 1997, une femme chirurgien de la Mayo Clinic de Rochester signale le lien avec des cas de valvulopathie : coup d'arrêt brutal de la commercialisation, suivi par la France... L'action de groupe déclenchée aux États-Unis par 60 000 victimes coûtera 3,7 milliards de dollars au laboratoire concerné par la licence. En France, deux victimes seulement de l'Isoméride, pour HTAP, seront indemnisées en 2006. Aucune étude ne sera diligentée pour évaluer les dégâts valvulaires, aucun signalement n'ayant été rapporté ! Comme pour le nuage de Tchernobyl, les frontières ont été imperméables...

Le second mérite d'Irène Frachon fut de ne pas accepter que, comme pour l'Isoméride, le silence ne s'installe après le retrait du Mediator : un simple communiqué avait appelé les patients à « *consulter leur médecin pour rééquilibrage si nécessaire du diabète* » (sur lequel le benfluorex n'avait aucun effet !). Mais il fallut une étude pharmaco-épidémiologique sur la base du Système national d'information inter-régimes de l'Assurance

Dr Gérard Bapt
Député honoraire

1. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, devenue l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

maladie (Sniiram²), répondant au livre censuré d'Irène Frachon, *Mediator 150 mg. Combien de morts?*, pour que l'intérêt des patients soit pris en compte, puis que la réforme présentée par Xavier Bertrand soit votée par le Parlement.

Dans le cas de la crise sanitaire due au Mediator, le Dr Frachon, vilipendée au départ, a été quasiment seule pour déclencher l'alerte d'abord, puis pour que des leçons législatives et judiciaires en soient tirées ensuite.

Pour la crise dite « du Levothyrox », l'alerte n'a pas été donnée par un médecin, mais par une patiente. Le transfert de l'ancienne formule (AF) par son « générique like » le Levothyrox (NF) avait été réalisé sans information audible, malgré les épisodes de crise sanitaire survenant dans des conditions de transferts analogues en France ou à l'étranger.

C'est une patiente isolée qui, souffrant d'effets indésirables quelques semaines après le transfert, s'est ouverte de ses maux à des amies soumises au même traitement. Par recoupement, mettant en cause le Levothyrox (NF), ces personnes isolées ont décidé en juin de lancer une pétition sur Internet pour réclamer le retour de l'ancienne formule. Révélée mi-août par *Le Parisien*, la pétition ayant atteint 26 000 signatures, des dizaines de milliers de patients – et les médecins – ont découvert la cause de leurs maux : un changement de la formulation de la levothyroxine qui leur était délivrée depuis des années.

Des alertes auraient pourtant dû être prises en compte auparavant : montée progressive des notifications spontanées en pharmacovigilance depuis mai 2017, inquiétudes des associations de patients exprimées au siège de l'agence le 5 juillet... en l'occurrence, l'inertie de l'ANSM fut stupéfiante ! Son action en défense fut de minimiser le nombre de notifications en pharmacovigilance – bien que les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV)³ fussent débordés par un afflux sans précédent – et de laisser développer par des leaders d'opinion la théorie de l'effet « nocebo », qui permettait de nier la réalité des souffrances. Aucune enquête de l'Inspection générale des affaires sociales (Igas) n'a été lancée pour comprendre cette

absence de réactivité, pas plus qu'aucun comité scientifique indépendant n'a été mis en place...

D'autres crises sanitaires illustrant les faiblesses du traitement de l'alerte

Mais du Mediator au Levothyrox, bien d'autres crises sanitaires se sont produites dans l'intervalle ! Je n'en citerai que trois significatives, concernant des spécialités différentes.

- **La Dépakine** (valproate) a été mise sur le marché en 1967 pour le traitement de l'épilepsie. Excellent anti-épileptique, elle a néanmoins fait l'objet depuis 1970 de plusieurs publications scientifiques décrivant des malformations néonatales graves, puis à partir de 1984 des troubles neuro-développementaux, jusqu'à l'autisme. De nombreux cas étaient signalés en pharmacovigilance. La seule suspicion de ces effets sanitaires aurait dû conduire à informer les patients et les professionnels de santé. Mais ce n'est qu'à partir de 2006 que le résumé de caractéristiques du produit (RCP) évoque le risque de malformations et de troubles neurocognitifs. En 2010 la notice signale le risque pendant la grossesse, en conseillant de consulter... Les efforts de l'association de patients Apesac⁴, présidée par Marine Martin, n'aboutiront qu'en avril 2015 à une modification substantielle de la notice invitant à ne plus prescrire la Dépakine aux femmes en âge de procréer, et permettant aux patientes d'être informées des risques majeurs, encourus dans 40 % des cas. Trente-cinq ans après les premières publications !

- **L'Androcur** (cytoprotérone), prescrit depuis 1980 pour certaines maladies hormonales de la femme et pour le cancer de la prostate, a donné lieu dès 2008 à la première alerte émise par un neurochirurgien de Strasbourg, mettant en lien le développement d'un méningiome. Plusieurs signalements suivirent, concernant des cas relevant de la neurochirurgie avec possibles séquelles graves, ou encore régressant spontanément après arrêt du traitement. Dès 2009 un rapport de pharmacovigilance de l'Agence européenne des médicaments (EMA) objective le risque, conduisant à une contre-indication si « antécédent de méningiome ». 80 000 femmes étaient concernées, parfois depuis de nombreuses années. Il fallut attendre en 2018 la parution d'une étude pharmaco-épidémiologique, concernant une cohorte

de 250 000 femmes exposées, pour que le risque soit objectivé : multiplié par sept après six mois de traitement, et par vingt après cinq années...

Ce n'est qu'au vu de ces données qu'un comité scientifique temporaire est réuni en juin 2018 pour la première fois. Des mesures seront présentées en septembre par l'ANSM : mesures d'information des patients, signature d'un formulaire d'accord de soins en initiative de traitement, surveillance par imagerie cérébrale...

Aujourd'hui, des femmes témoignent de leur vie dévastée après intervention neurochirurgicale. La mission de sécurité qui est celle des institutions n'aurait-elle pas dû conduire à prendre des mesures, de précaution notamment, depuis le rapport EMA de 2009, avant la publication de l'étude de pharmaco-épidémiologie initiée en 2015 ? Combien de drames sanitaires auraient-ils été évités ?

- L'antidiabétique **Avandia** (rosiglitazone) a été mis sur le marché en 1999 aux Etats-Unis, puis en 2000 dans l'Union européenne. Sans preuve scientifique d'une amélioration du service médical rendu (SMR), des leaders d'opinion s'étaient mobilisés en faveur de ce merveilleux médicament et avaient pris contact avec des membres de l'Agence européenne des médicaments. Après la première méta-analyse [44] pointant un surrisque coronarien publiée en mai 2007, il fallut attendre septembre 2010 pour que l'Agence européenne des médicaments recommande la suspension de l'autorisation de mise sur le marché de la rosiglitazone.

Ainsi de nombreux cas d'actualité montrent les longs, très longs délais qui séparent le lancement de l'alerte des mesures de sécurité sanitaire et d'information des patients nécessaires. Souvent l'argument opposé consiste à s'abriter derrière « la faiblesse des signaux » initiaux. Mais l'alerte du cardiologue marseillais qui pointait le lien Mediator-valvulopathie, en dénonçant son appartenance à la famille des amphétamines, était-il un signal faible ? Cet unique signal était déjà une alerte à prendre en considération, s'agissant d'un effet déjà décrit pour le « cousin » Isoméride.

Le concept du **signal faible** est à dénoncer comme une approche exonérant le défaut de vigilance, alors même que moins de 5 % des effets indésirables donnent lieu à notification en pharmacovigilance. Il faut obtenir des professionnels de santé qu'ils notifient davantage : les médecins hospitaliers le font peu également. Pourquoi une opportunité ne

2. Le Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie est une base de données nationale de remboursement issue des différents régimes d'assurance maladie obligatoire.

3. Les centres régionaux de pharmacovigilance sont chargés de recueillir dans leur zone géographique les déclarations obligatoires et les informations sur les effets inattendus des médicaments.

4. Association des parents d'enfants souffrant du syndrome de l'anticonvulsivant.



leur serait-elle pas proposée dans un espace dédié du dossier patient informatisé (DPI) par un geste peu chronophage ?

L'inscription sur la notice d'un médicament d'un effet indésirable possible ne constitue pas une mesure suffisante à l'information du médecin et du patient : depuis 2009, le risque de méningiome était noté dans la notice de l'Androcur. Si risque majeur il y a, des règles de prescription et de suivi doivent s'imposer, avec un patient rendu acteur de sa propre santé.

La trop faible réactivité des agences de sécurité sanitaire lorsqu'elles sont confrontées à des alertes s'explique en partie par le principe de « prudence » imprégnant une pharmacovigilance opaque, système d'enregistrement avec lequel n'est pas articulé un dispositif agile d'alerte. La culture de la vigilance devrait être développée dès la formation initiale des professionnels de santé, ne serait-ce qu'au regard des 20 % d'hospitalisations iatrogéniques ! Une autre explication à l'inertie du système réside dans le poids de l'industrie et des conflits d'intérêts. Des progrès ont été réalisés en matière de transparence. Pourtant, si les montants des conventions passées avec des professionnels sont concernés depuis peu par la déclaration obligatoire des liens d'intérêts, les montants des contrats commerciaux ne le sont toujours pas.

Bien des retards au retrait du marché de médicaments dont le rapport bénéfice/risque est devenu défavorable sont à mettre en rapport avec l'influence de leaders d'opinion liés aux firmes pharmaceutiques. La meilleure gestion des liens d'intérêts voulue par la réforme Bertrand de 2011 n'est toujours pas arrivée à son terme !

En conclusion, dans le contexte du renouvellement périodique de crises sanitaires impliquant de nombreuses victimes, qu'il me soit permis d'exprimer une inquiétude : des actions de lobbying sont actuellement en cours auprès de l'Union européenne pour accélérer les autorisations de commercialisation de produits nouveaux sur le marché européen. Il s'agit de faire inscrire un « principe d'innovation » pour contrebalancer le « principe de précaution » jugé défavorable au progrès... et aux affaires ! Pour les médicaments, notamment, au prétexte d'accélérer l'accès à l'innovation, il s'agit de réduire les exigences d'évaluation et de sécurité avant la mise sur le marché. Aussi une exigence est-elle à réaffirmer fortement pour préserver le principe de précaution dans le domaine de la santé : *Primum non nocere!* ■

Bibliographie générale

1. Agier L., Basagana X., Maitre L., Granum B., Bird P.K., Casas M. et al. Early-life exposome and lung function in children in Europe : An analysis of data from the longitudinal, population-based HELIX cohort. *Lancet Planet Health*, fév. 2019, 3 (2) : e81-e92.
2. Becerra S. et al. Vivre avec le risque sanitaire environnementale et les activités pétrolières en Amazonie équatorienne : une culture d'urgence. In : Becerra S., Lalanne M., Weinstein J. (dir.). *Face au risque dans les sociétés contemporaines*. Toulouse : Octares, 2016 : 199-220.
3. Beck U. *La Société du risque*. Paris : Aubier, 2001.
4. Beck U. *La Société du risque. Sur la voie d'une autre modernité*. Paris : Flammarion, « Champs Essais », 2003 (1986 pour l'édition originale, traduction française de Bernardi L.).
5. Bell M. L., Davis D. L. Reassessment of the lethal London fog of 1952: Novel indicators of acute and chronic consequences of acute exposure to air pollution. *Environ Health Perspect*, 2001, 109, Suppl. 3 : 389-94.
6. Bergman A., Heindel J. J., Jobling S., Kidd K. A., Zoeller R. T. (dir.). *State of the science of endocrine disrupting chemicals - 2012*. WHO/UNEP : 2012.
7. Boudia S., Jas N. *Powerless Science? Science and Politics in a Toxic World*/ Londres : Berghahn Books, 2014.
8. Calafat A. M., Ye X., Wong L. Y., Reidy J. A., Needham L. L. Exposure of the U.S. population to bisphenol A and 4-tertiary-octylphenol : 2003-2004. *Environ Health Perspect*, 2008, 116 : 39-44.
9. Carson R. *Printemps silencieux*. Marseille : WildProject, 2009 (traduction française Gravrand J.-F., révisée par Lanaspéze B.). On retrouve la même démarche chez David Abram. *Comment la terre s'est tue*. Paris : La Découverte, 2013 (traduction française de Demorcy D. et Stengers I.).
10. Chateauraynaud F. Lanceur d'alerte. In : Casillo I. et al. (dir.). *Dictionnaire critique et interdisciplinaire de la participation*. GIS Démocratie Participation, 2013. Mis en ligne le 2 octobre 2013. <http://www.participation-et-democratie.fr/fr/node/1435>
11. Chateauraynaud F., Debaz J. *Aux bords de l'irréversible. Sociologie pragmatique des transformations*. Paris : Pétra, 2017.
12. Chateauraynaud F., Debaz J., Fintz M. Aux frontières de la sécurité sanitaire. Les controverses métrologiques sur les faibles doses et les perturbateurs endocriniens. *Natures Sciences Sociétés*, 2013, vol. 21 : 271-81.
13. Dab W., Salomon D. *Agir face aux risques sanitaires*. Paris : PUF, 2013.
14. Dabis F., Desenclos J.-C. *Épidémiologie de terrain, méthodes et applications*. Paris : John Libbey Eurotext, 2017 : 790 p. ISBN : 978-2-7420-1487.
15. Delfosse V., Grimaldi M., le Maire A., Bourguet W., Balaguer P. Nuclear receptor profiling of bisphenol-a and its halogenated analogues. *Vitamins and Hormones*, 2014, 94 : 229-51.
16. Dematte J. E., O'Mara K., Buescher J., Whitney C. G., Forsythe S., McNamee T. et al. Near-fatal heat stroke during the 1995 heat wave in Chicago. *Ann Intern Med*, 1998, 129 : 173-81.
17. Demeneix B., Slama R. Endocrine disruptors : From scientific evidence to human health protection. European Parliament. 2019, [http://www.europarl.europa.eu/thinktank/fr/document.html?reference=IPOL_STU\(2019\)608866](http://www.europarl.europa.eu/thinktank/fr/document.html?reference=IPOL_STU(2019)608866)
18. Dereumeaux C., Fillol C., Charles M.-A., Denys S. The french human biomonitoring program : First lessons from the perinatal component and future needs. *Int J Hyg Environ Health*, 2017, 220 : 64-70.
19. Décision de la Commission européenne du 17 mars 2009 exigeant des États membres qu'ils veillent à ce que les produits contenant du fumarate de diméthyle (produit biocide) ne soient pas commercialisés ou mis à disposition sur le marché. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:074:0032:0034:FR:PDF>
20. EEA (European Environmental Agency). *Late Lessons from Early Warnings: Science, Precaution, Innovation*. Copenhague : EEA, rapport 1/2013.
21. EEA (European Environmental Agency). *Late Lessons from Early Warnings: The Precautionary Principle 1896-2000*. Copenhague : EEA, rapport 22/2001.
22. Germonneau P., Tillaut H., Gomes Do Espirito Santo E. *Guide méthodologique pour l'évaluation et la prise en charge des agrégats spatio-temporels de maladies non infectieuses*. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire, 2005 : 77 p.
23. Giordan A. Innover en matière d'éducation thérapeutique. In : Simon D., Traynard P.-Y., Bourdillon F., Gagnayre R., Grimaldi A. (dir.). *Éducation thérapeutique. Prévention et maladies chroniques*. Paris : Elsevier-Masson, 2013, 3^e éd.
24. Girel M. *Science et territoires de l'ignorance*. Paris : Editions Quæ, 2017.
25. Got C. *Expertise des connaissances du risque lié à l'amiante*. 2000. <http://www.sante-publique.org>.
26. HCSP Rapport sur les messages sanitaires en cas de pics de pollution de l'air ambiant 2013. <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=392>

27. Hansen J., Johnson D., Laci A., Lebedeff S., Lee P., Rind D. *et al.* 1981. Climate impact of increasing atmospheric carbon dioxide. *Science*, 1981, 213 : 957-66.
28. Herbst A. L., Ulfelder H., Poskanzer D. C. Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N Engl J Med*, 1971, 284 : 878-81.
29. Hermitte M.-A. *Le Droit saisi au vif. Sciences, technologies et formes de vie.* Paris : Pétra, 2013.
30. Horel S. *Lobbytomie.* Paris : La Découverte, 2018.
31. Hémon D., Jouglé E. *Surmortalité liée à la canicule d'août 2003. Rapport d'étape (1/3). Estimation de la surmortalité et principales caractéristiques épidémiologiques.* Paris : Institut national de la santé et de la recherche médicale, 2003.
32. Institut de veille sanitaire. Dossier « Chaleur et santé ». *Dispositif de surveillance et rôle de Santé publique France.* <http://invs.santepublique-france.fr/fr/Dossiers-thematiques/Environnement-et-sante/Climat-et-sante/Chaleur-et-sante>
33. Institut de veille sanitaire. Dossier « Maladies à transmission vectorielle. Chikungunya ». *Dispositifs de surveillance et partenaires.* <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-transmission-vectorielle/Chikungunya/Dispositifs-de-surveillance-et-partenaires>
34. Institut de veille sanitaire. *La Veille et l'Alerte sanitaires en France.* Saint-Maurice : InVS (Santé publique France) : 2011. <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Autres-thematiques/La-veille-et-l-alerte-sanitaires-en-France>
35. Institut de veille sanitaire. *L'Alerte sanitaire en France, principe et organisation.* Rapport, InVS, 2005.
36. Kermisch C. Vers une définition multidimensionnelle du risque. *Vertigo, la revue électronique en sciences de l'environnement.* <https://journals.openedition.org/vertigo/12214>
37. Kortenkamp A., Faust M. Regulate to reduce chemical mixture risk. *Science*, 2018, 361 : 224-26.
38. Krishnan A. V., Stathis P., Permuth S. F., Tokes L., Feldman D. Bisphenol-a : An estrogenic substance is released from polycarbonate flasks during autoclaving. *Endocrinology*, 1993, 132 : 2279-85.
39. Le Barbier M., Bonneterre V. GT Emergence du rnv3p. Silicose graves liées à l'usage des pierres reconstituées. *Références en santé au travail*, 2016, septembre, 147 : 5.
40. Le Tertre A., Lefranc A., Eilstein D. *et al.* Impact of the 2003 heatwave on all-cause mortality in 9 French cities. *Epidemiology*, 2006, 17 (1) : 75-9.
41. Lenoir N. Les lanceurs d'alerte. Une innovation française venue d'outre-Atlantique. *Lexis Nexis, La Semaine juridique - Entreprises et Affaires*, 2015, n° 4 : 1492.
42. Marano F. *Faut-il avoir peur des nanos ?* Buchet-Chastel, 2016 : 121 p.
43. Marano F. *La santé humaine et l'environnement : quelle place pour la toxicologie ?* In : Gaille M. (dir.). *Pathologies environnementales. Op. cit.* : 137-62.
44. Nissen S. E. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*, 2007, 356 : 2457-71.
45. Ollitrault S., Le Bourhis J.-P. La pollution de l'air intérieur : chercher la preuve... In : Gaille M. (dir.). *Pathologies environnementales. Identifier, comprendre, agir.* Paris : CNRS Éditions, 2018 : 57.
46. Oreskes N., Conway E. M. *Les Marchands de doute ou comment une poignée de scientifiques ont masqué la vérité sur des enjeux de société tels que le tabagisme et le réchauffement climatique.* Paris : éditions Le Pommier, 2012 (2010 pour l'édition originale, traduction française de Treiner J.).
47. Pascal M., Daoudi J., Fouillet A., Lapostolle A., Empereur-Bissonnet P., Pouey J. *et al.* Principaux enseignements de la surveillance sanitaire des impacts des vagues de chaleur de 2015 à 2017 en France. *Bull Epidémiol Hebd*, 2018, 16-17 : 326-33. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2018/16-17/2018_16-17_2.html
48. Pascal M., Laaidi K., Ledrans M. *et al.* France's heat health watch warning system. *International Journal of Biometeorology*, 2006, 50 (3) : 144 - 53.
49. Patel C. J., Chen R., Kodama K., Ioannidis J. P., Butte A. J. Systematic identification of interaction effects between validated genome- and environment-wide associations on type 2 diabetes mellitus. *AMIA Joint Summits on Translational Science Proceedings*, 2013, mars, 18 : 135. eCollection.
50. Peretti-Watel P. Principes et mise en œuvre de la prévention. *Adsp*, 2013, n° 83 : 29-31.
51. Perrier F., Giorgis-Allemand L., Slama R., Philippat C. Within-subject pooling of biological samples to reduce exposure misclassification in biomarker-based studies. *Epidemiology*, 2016, 27 : 378-88.
52. Portail de signalement des événements sanitaires indésirables liés à des produits à usage médical, des actes médicaux ou autres produits de la vie courante. <https://signalement.social-sante.gouv.fr>
53. Proctor R. *Golden Holocaust. La Conspiration des industriels du tabac.* Paris : Équateurs, 2014 (2012 pour l'édition originale).
54. Rosa H. *Résonance. Une sociologie de la relation au monde.* Paris : La Découverte, 2018.
55. Rosental P.-A., Cavalin C., Vincent M. Risques liés à la silice cristalline : avérés ou non encore connus ? Doutes et recherche de preuves sur des maladies professionnelles et environnementales. *Environnement, Risque, Santé*, 2013, 12, 4 : 352-58.
56. Sinno-Tellier S. La surveillance syndromique : le big data au service des vigilances. *Vigil'Anses*, 2019, n° 7. <https://vigilanses.anses.fr/>
57. Sinno-Tellier S., Beaudeau P., Josserand L., Verrier A. Santé environnementale : surveiller pour alerter. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*, 2009, 27-28 : 291-94.
58. Slama R. *Le Mal du dehors. L'Influence de l'environnement sur la santé humaine.* Paris : Editions Quæ, 2017.
59. Sénat. *La France et les Français face à la canicule. Les leçons d'une crise.* Paris : Sénat, 2004.
60. Sénat. *Perturbateurs endocriniens, le temps de la précaution.* Rapport n° 765, 2010-2011. <http://www.senat.fr/rap/r10-765/r10-765.html>
61. Thirion X., Simonet J., Serradimigni F., Dalmas N., Simonin R., Morange S. *et al.* La vague de chaleur de juillet 1983 à Marseille. Enquête sur la mortalité - essai de prévention. *Santé publique*, 1992, 4^e année, n° 7 : 58-64.
62. Traore T., Forhan A., Sirot V., Kadawathagedara M., Heude B., Hulin M. *et al.* 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 Chem Toxicol*, 2018, 111 : 310-28.
63. Valois P., Laaidi K., Jacob J., Beaudeau P. Comparaison des méthodes et des questions utilisées pour suivre l'adaptation face aux épisodes de chaleurs élevées en France et au Québec. *Bull Epidémiol Hebd*, 2018, 16-17 : 345-53. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2018/16-17/2018_16-17_5.html
64. Waterlot C. Le bon patient dans la maladie chronique : autonome ou observant ? À propos du diabète. In : Crignon-De Oliveira C., Gaille M. (dir.). *Qu'est-ce qu'un bon patient ? Qu'est-ce qu'un bon médecin ?* Paris : Séli Arslan, 2010 : 200-04.