

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

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.

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.



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'herte, 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

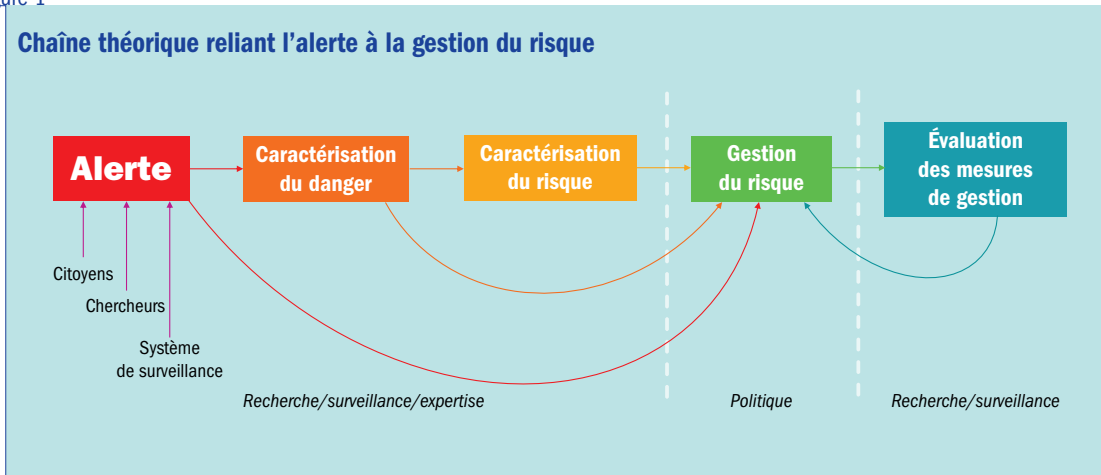




figure 2

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

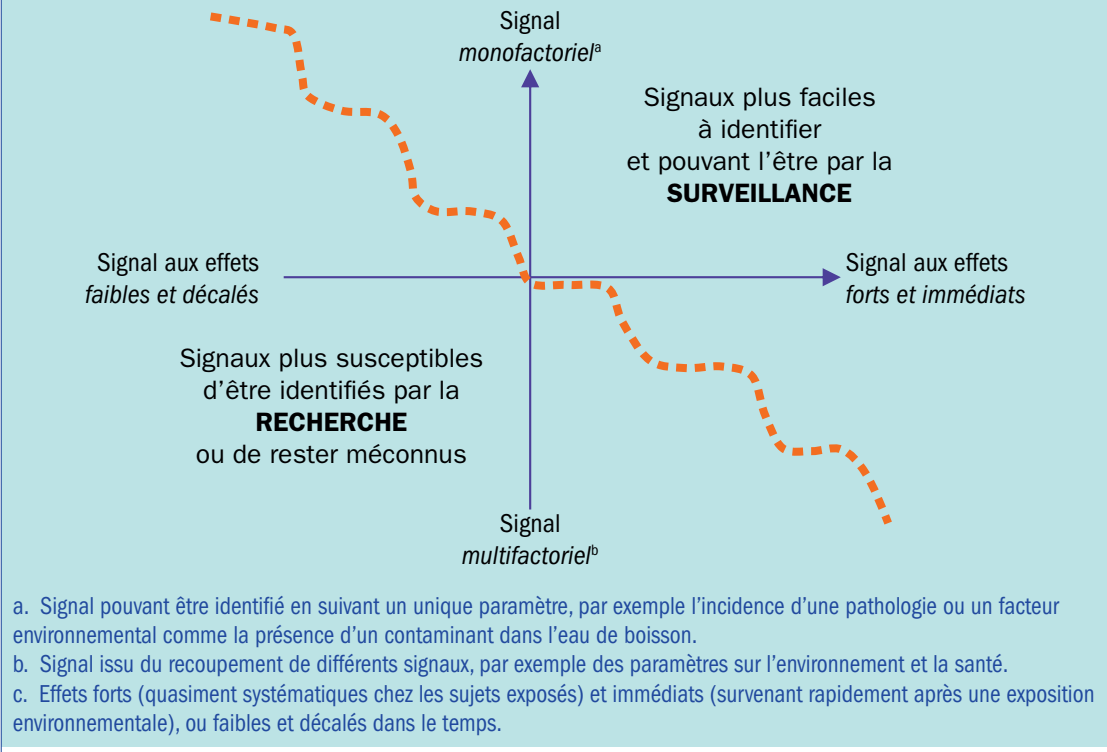


tableau 1

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



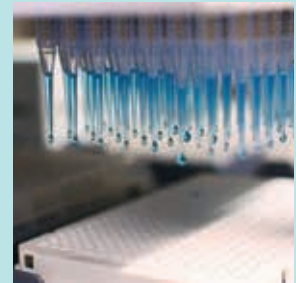
Expériences sur l'humain (1-5/an)



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



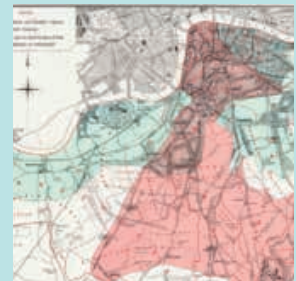
Essais randomisés



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. 