

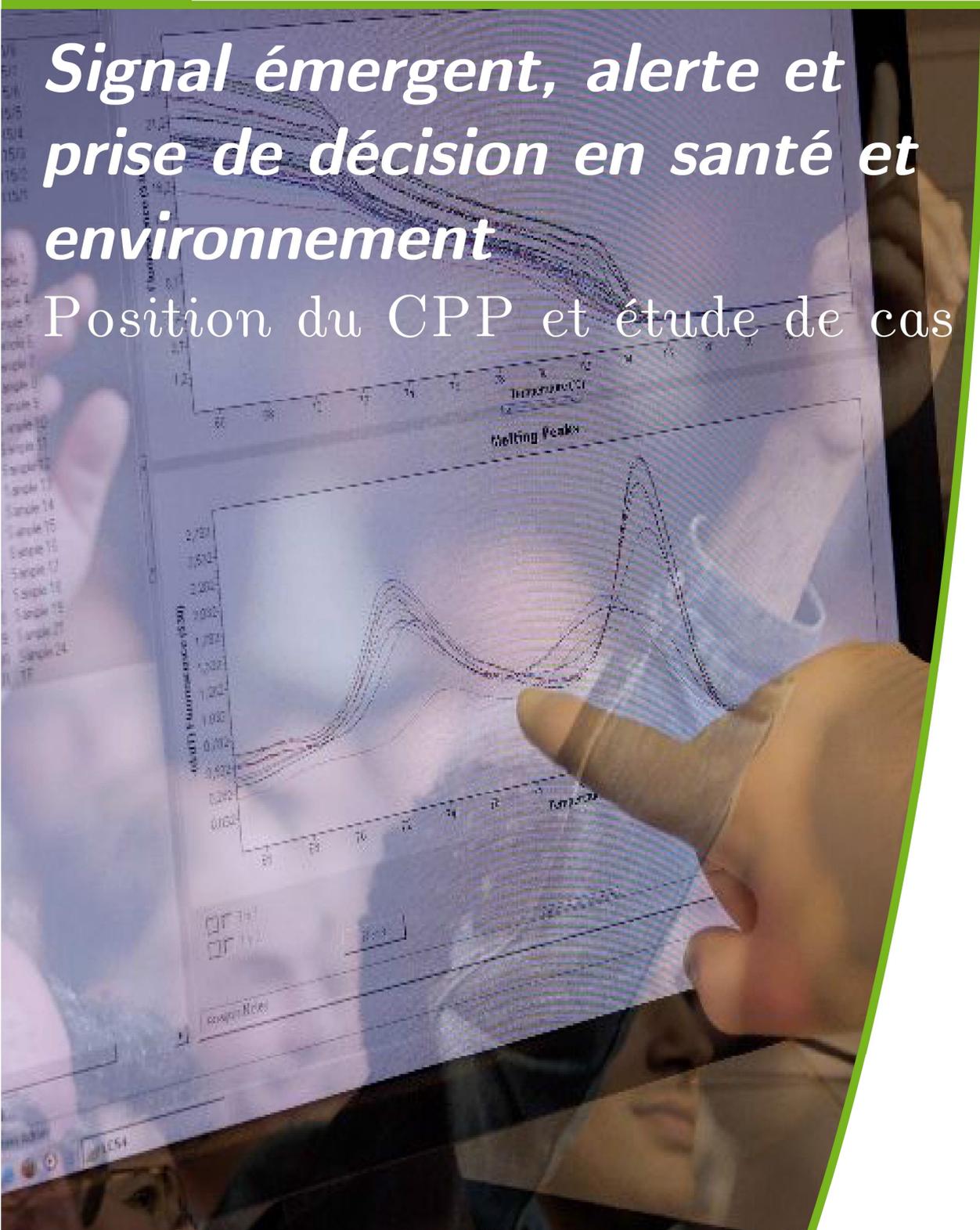
Jun
2015

Avis synthétique du Comité de la Prévention et de la Précaution



*Signal émergent, alerte et
prise de décision en santé et
environnement*

Position du CPP et étude de cas



Sommaire

Signal émergent, alerte et prise de décision en santé et environnement

1^{ère} partie : Position du CPP	3
Contexte général	3
Objectifs	4
Éléments de contexte relatifs aux signaux émergents en santé environnement	4
Du signal à l'alerte	7
Position du CPP	9
Recommandations du CPP	11
2^{ème} partie : Etude de cas	12
Maladies infectieuses	12
Perturbations endocriniennes	18
Affections neurologiques	35
Agrégats de maladies non infectieuses	37
Recommandations générales	41
Glossaire	42

Signal émergent, alerte et prise de décision en santé et environnement

1^{ère} partie

Position du CPP

(Comité de la prévention et de la précaution)

Contexte général

Une loi relative à l'indépendance de l'expertise en matière de santé et d'environnement et à la protection des lanceurs d'alerte a été votée en avril 2013 (loi n°2013-316 du 16 avril 2013). Elle porte création d'une Commission nationale de la déontologie et des alertes (CNDA), en matière de santé publique et d'environnement, chargée de veiller aux règles déontologiques s'appliquant à l'expertise scientifique et technique et aux procédures d'enregistrement des alertes. Cette commission a en particulier en charge de définir :

- des recommandations générales sur les principes déontologiques propres à l'expertise scientifique et technique dans les domaines de la santé et de l'environnement ;
- les critères qui fondent la recevabilité d'une alerte.

Par ailleurs, dans son avis de mars 2010 sur la décision publique en situation d'incertitude, le CPP avait recommandé de mettre en place un processus d'élaboration de la décision publique ouvert et applicable à toutes les situations d'incertitude présentant des enjeux sanitaires ou environnementaux importants. Ce processus devait en particulier permettre de caractériser le régime de prévention ou de précaution, d'organiser une alternance entre phases de concertation avec les parties prenantes et phases d'expertise, et d'articuler les activités d'évaluation et la gestion du risque. Les facteurs socio-économiques étaient pris en compte dans ce processus.

L'identification des signaux d'alerte en santé et environnement et leur traitement en vue de la décision publique fait toujours l'objet de débats publics malgré la mise en place d'un dispositif destiné à assurer la sécurité sanitaire par la loi n° 98-535 du 1 juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme.

Dans ce champ, et bien qu'en dehors du domaine santé et environnement *stricto sensu*, l'affaire du Mediator® a encore montré que malgré les expériences passées et les améliorations apportées au dispositif, il était toujours possible que des messages issus de lanceurs d'alerte ne soient pas pris en compte à leur juste mesure. Trop souvent, ils ne sont pas identifiés et caractérisés suffisamment tôt pour restreindre l'ampleur d'effets sanitaires. On peut se dire *a posteriori* qu'un dispositif plus « fonctionnel » aurait permis de limiter voire éviter ces effets.

En matière d'alertes sanitaires et de façon non spécifique au domaine santé et environnement, l'Institut de veille sanitaire a décrit récemment (en 2005, puis en 2011 pour intégrer les modifications apportées par loi « Hôpital, patient, santé, territoire » du 21 juillet 2009 en particulier au niveau régional) les processus de gestion des alertes sanitaires, de la détection du signal à son interprétation et à la prise de décision publique.

Les dispositifs techniques et organisationnels de veille, d'alerte et de vigilance ont par ailleurs été largement audités ces derniers mois dans le cadre des inspections lancées suite à l'affaire du Mediator®.

Objectif

Dans ce contexte, le CPP souhaite faire part des points d'attention et des orientations qu'il propose pour la mise en œuvre pratique des dispositions prévues dans la loi n°2013-316 du 16 avril 2013. Les propositions du CPP porteront en particulier sur les conditions de prise en compte des signaux faibles ou émergents, et de protection des lanceurs d'alerte ayant constaté ces signaux.

Éléments de contexte relatifs aux signaux émergents en santé environnement

Le schéma ci-dessous rappelle très succinctement le positionnement des différentes composantes du domaine santé et environnement.

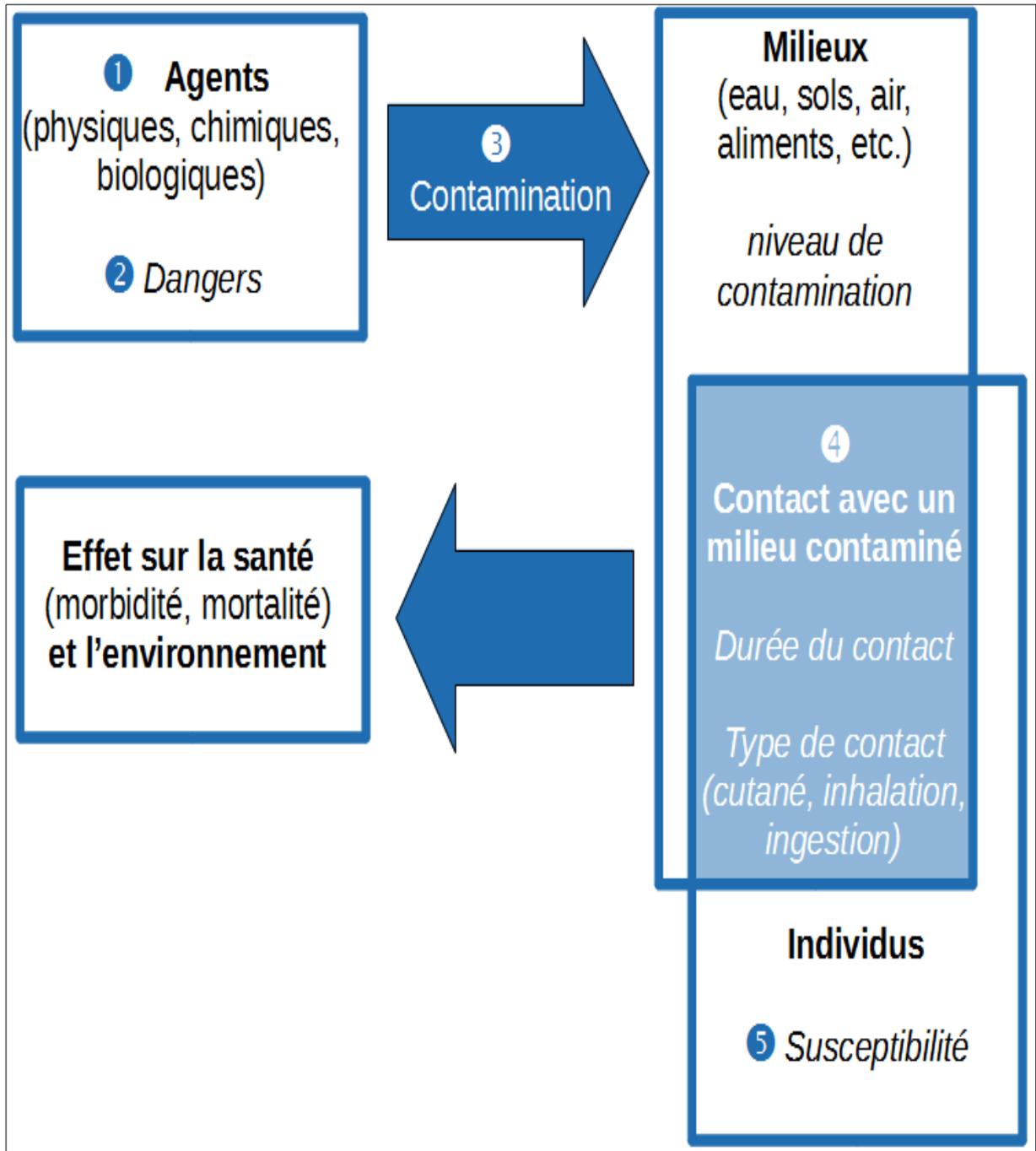


Schéma 1 : les différentes composantes du domaine santé environnement, et les paramètres les caractérisant (*en italique*). Les numéros font références aux situations d'urgence listées ci-après.

Sur la base de cette description, il découle que **les « émergences » de signaux en santé et environnement peuvent correspondre à diverses situations :**

- introduction de nouveaux agents (par exemple : nano-objets produits par les nanotechnologies) ;
- suspicion, découverte ou reconnaissance de dangers ignorés jusqu'alors (par exemple : classement par l'OMS des particules fines émises par les moteurs diesel en carcinogènes certains pour l'Homme) ;
- survenue de contaminations inconnues jusqu'alors, ou modifications importantes des niveaux de contaminations (par exemple : modification de *processus* industriels, contaminations intentionnelles dans le cadre d'actes de terrorisme, ou conséquences des changements climatiques...) ;
- modifications comportementales humaines conduisant à de nouvelles expositions, ou à des modifications des niveaux d'exposition (par exemple : recrudescence du recours aux cabines à UV, recrudescence de l'utilisation de chauffages d'appoint à combustion du fait de l'augmentation des situations de précarité énergétique...) ;
- modifications de la susceptibilité des populations (par exemple : plus grande sensibilité aux effets de la pollution atmosphérique du fait du vieillissement de la population) ;
- de façon plus générale, et notamment comme conséquence des situations 1 à 3 citées ci-dessus, toute survenue d'une nouvelle exposition (ou modification significative d'un niveau d'exposition) susceptible de représenter une « émergence » de signaux en santé et environnement.

Ces situations peuvent être regroupées en 3 grandes catégories :

1. dangers inhérents à un agent (en termes de découverte ou prise de conscience d'un danger lié à cet agent ignoré jusqu'alors, ou bien de réévaluation de sa dangerosité),
2. expositions jusque-là ignorées (découverte d'un contaminant dans un milieu, découverte d'une nouvelle exposition...),
3. effets sanitaires générés (découverte d'un agrégat ou d'une incidence de pathologies méconnues...).

À noter que la notion de « menace environnementale » est connexe : ainsi, dans le cadre du travail conduit par l'InVS pour la période 2007-2010 pour « identifier et lister l'ensemble des menaces environnementales pour la santé publique dans un but d'anticipation » (Dor et al., 2009, Micheau et al. 2010), la menace environnementale est définie comme « tout événement ou situation conduisant à une exposition aiguë ou chronique à un ou des agents (physique, chimique ou biologique) présents dans l'environnement, d'origine naturelle ou anthropique, et susceptible d'engendrer des effets potentiels ou avérés sur la santé humaine ».

Du signal à l'alerte

Le déclenchement d'alertes sanitaires ou environnementales, ou de mise en œuvre du principe de précaution, qui font l'objet du présent travail du CPP, peut donc se décomposer en trois étapes successives :

1^{ère} étape : capter, identifier un « signal » : en lien avec la diversité des situations « d'urgence » décrites ci-dessus, ce signal peut être de différents types. Il peut être constitué :

1. par les résultats d'un dispositif de surveillance, spécifique (par exemple surveillance des intoxications par le monoxyde de carbone, surveillance du saturnisme infantile, surveillance des émissions de polluants, surveillance de la qualité de l'air ou des eaux, aliments, etc.) ou non spécifique (surveillance de type « syndromique », notamment) ;

2. par le signalement d'un « événement », de nature sanitaire et/ou environnementale. Ce type de signalement peut avoir pour origine des acteurs institutionnels, et être « prévu », notamment par la réglementation en vigueur (par exemple, signalement par les personnels de santé de cas d'intoxication [art. L-1341-12 du code de la santé publique]), ou bien il peut provenir d'une « personne physique ou morale qui rend publique ou diffuse de bonne foi une information concernant un fait, une donnée ou une action, dès lors que la méconnaissance de ce fait, de cette donnée ou de cette action lui paraît faire peser un risque grave sur la santé publique ou sur l'environnement » (art. 1^{er} de la loi n°2013-316 du 16 avril 2013). Cette personne (physique ou morale) est communément désignée sous le terme de « lanceur d'alerte », dans la mesure où il s'agit d'alerter sur les dommages potentiels liés à un signal. L'alerte résulte donc du travail d'interprétation du signal et porte sur les dommages et non sur le signal lui-même. Cela ne préjuge aucunement que le lancement de l'alerte soit justifié ou non. Un autre cadre conceptuel pourrait amener à désigner cette personne (physique ou morale) sous le terme « lanceur de signaux ». Cependant, par souci de simplification, le CPP a retenu la première dénomination dans la suite de ce document. Outre la survenue de cas rapidement identifiés ou non, ou la découverte d'une nouvelle exposition, ces « événements » peuvent également correspondre à la production de nouveaux résultats scientifiques montrant un risque (par exemple quant au lien entre consommation d'aspartame et modalités de développement du nourrisson, alimentation par OGM et cancer chez le rat), ou encore correspondre au réexamen des données scientifiques amenant à réévaluer la dangerosité d'un agent (par exemple, particules fines et cancers).

2^{ème} étape : valider ce « signal » : la validation recouvre à la fois la vérification de l'existence effective de l'événement et l'examen de recevabilité du signal (InVS, 2011).

3^{ème} étape : évaluer le risque et le cas échéant déclencher l'alerte. Un appui technique et scientifique pluridisciplinaire auprès de la commission sera nécessaire à l'élaboration des critères amenant à ce déclenchement.

Les 2^{ème} et 3^{ème} étapes devront nécessairement tenir compte des différences d'interprétation des données qui existent selon les champs disciplinaires d'une part. Et, d'autre part, une attention particulière devra être accordée à la dimension sociétale (contexte social entourant le signalement, enjeux liés à l'alerte), qu'elle conduise à majorer ou minorer des alertes, ou que la préoccupation sociétale soit en elle-même un enjeu.

Le champ de la veille s'achève au moment du déclenchement d'une alerte, pour entrer dans le champ de la réponse qui comprend deux démarches interactives : gestion et investigations complémentaires.

Le présent travail du CPP se restreint :

- d'une part au champ santé et environnement,
- d'autre part à la phase d'identification d'une alerte (et ne recouvre donc pas notamment les aspects de réponse).

Il est à noter ici que dans son rapport « Late Lessons from Early Warnings », l'Agence européenne de l'environnement, qui s'est attachée à l'analyse de « faux positifs » allégués, montre que ces situations sont en réalité peu fréquentes, s'avèrent souvent liées à des risques réels alors que les situations de « faux négatifs » --correspondant à des risques bien réels-- n'ayant conduit à aucune mesure de prévention, sont bien plus nombreuses (EEA, 2013).

ENCADRÉ

La relation de cause à effet

En 1965, le statisticien et épidémiologiste anglais Austin Bradford Hill proposa l'emploi de neuf catégories d'arguments empiriques pour juger si une liaison statistique entre deux variables pouvait être interprétée comme une relation de cause à effet. Ces « points de vue », pour reprendre les termes de Hill, s'inspiraient des réflexions épistémologiques sur la notion de causalité, notamment chez Hume et Popper, et conceptualisaient le travail effectué par Hill et Doll pour démontrer l'existence d'un lien causal entre l'usage du tabac et le cancer du poumon dans la « British doctors study ».

Ces « points de vue » sont :

- la force de la liaison statistique
- la répliquabilité des observations (cette considération est de portée scientifique générale : l'existence d'un fait est scientifiquement démontrée s'il est possible de le reproduire)
- la spécificité de l'effet (une exposition est associée à un événement de santé spécifique, ainsi de l'exposition à l'amiante, seul agent responsable du cancer de la plèvre)
- la temporalité, au sens de la précédence de la cause sur l'effet
- la mise en évidence d'une relation quantitative entre la cause et l'effet (relation dose-réponse)
- la plausibilité au regard des connaissances scientifiques générales, et plus particulièrement celles relatives à un mécanisme d'action
- l'absence de contradiction avec les faits déjà établis
- l'existence de données expérimentales soutenant l'hypothèse
- l'analogie avec d'autres relations causales reconnues.

POSITION DU CPP

Modalités de mise en œuvre des missions confiées par la loi à la future Commission Nationale de la Déontologie et de l'Alerte, en matière de santé et d'environnement (CNDA)

Il est indispensable que le dispositif, mis en place pour satisfaire aux dispositions de la loi, intègre des personnes /entités à même de mener une réflexion sur les principes et critères qui doivent guider le traitement des signaux émis par les « lanceurs d'alerte ». Il devra respecter la cohérence et la complémentarité avec les moyens d'identification des alertes en Santé-Environnement préexistants.

Pour cela, il semble nécessaire que la CNDA bénéficie de l'apport d'une expertise qui pourra lui apporter les éléments utiles pour l'élaboration, d'après le texte de la loi, de :

- « critères qui fondent la recevabilité d'une alerte ». Dans ce domaine, si les situations peuvent parfois être simples (dangers et expositions avérées, ou au contraire absence de danger ou absence d'exposition attestées, accompagnée d'un très faible niveau de réaction publique), elles s'avèrent fréquemment beaucoup plus complexes, soit en raison d'incertitudes scientifiques (mauvaise connaissance des dangers ou des expositions), soit en raison de l'existence d'une réaction publique intense (situation rencontrée par exemple au regard du rôle causal des antennes relais dans la survenue de cancers) ;
- « recommandations générales sur les principes déontologiques propres à l'expertise scientifique et technique dans le domaine santé et environnement ». Il ne s'agit pas ici d'élaborer des règles de bonnes pratiques, le propre-même de la déontologie, ayant trait soit à la santé, soit à l'environnement, règles déjà définies, mais bien un code de déontologie spécifiquement dédié aux relations entre les deux domaines. Il devra viser à assurer conjointement la sécurité sanitaire et environnementale, et à faire respecter les principes éthiques fondamentaux concernant les sciences de la vie et de la santé¹. Cela est nouveau et n'a pas été clairement identifié jusqu'à présent.
- « recommandations sur les réformes qu'il conviendrait d'engager pour améliorer le fonctionnement de l'expertise scientifique et technique et la gestion des alertes ». En premier lieu, il conviendrait notamment de définir ce que recouvre la « gestion des alertes » en santé et environnement. Dans ce domaine, plusieurs pistes de réflexion prioritaires ont été identifiées par le CPP. La description des incertitudes par les évaluateurs de risque et leur prise en compte dans les recommandations de gestion en application du principe de précaution peut faire l'objet d'une réflexion transversale utile à l'ensemble des acteurs concernés. La nécessité des approches pluridisciplinaires en évaluation des risques et l'établissement de procédures permettant de s'assurer de l'accession à de cette pluridisciplinarité est aussi un enjeu important pour harmoniser les méthodes et résultats de ces évaluations. Sur ce point, il faut souligner que la caractérisation des incertitudes peut être différente selon les disciplines scientifiques, par exemple entre l'épidémiologie et la toxicologie, alors que l'évaluation du risque est globale.

¹

En tout état de cause, certains des articles de ce code devront être consacrés i) à la Déclaration publique d'intérêt de la part des parties prenantes et des experts, ii) aux modalités d'application du Principe de précaution notamment pour ce qui concerne la toxicologie et l'épidémiologie ainsi que l'innovation et les conditions d'applications technologiques des connaissances scientifiques, et iii) aux conditions d'information en matière de santé et d'environnement, notamment les critères de certification des sites dédiés sur le web.

D'autres améliorations du dispositif de gestion des alertes sont nécessaires pour s'assurer que les recommandations de recherches issues des évaluations de risque sont bien suivies d'effet. Ces recherches peuvent en effet permettre d'adapter les mesures de gestion au contexte national ou local de l'alerte non pris en compte dans la littérature scientifique internationale existante. Enfin, l'interaction entre les lanceurs d'alertes et le dispositif public d'évaluation et de gestion des risques pourra faire l'objet d'un examen et de propositions de la CNDA.

➤ L'ensemble de cette tâche devra comporter l'identification de « bonnes pratiques, en France et à l'étranger ».

La future CNDA devra en conséquence prendre en compte les échelles territoriales et se mettre en capacité d'organiser le débat avec les parties prenantes :

- d'une part, pour assurer leur information et leur formation en vue de faciliter leur appropriation commune des principes et critères listés ci-dessus ;
- d'autre part, pour déboucher sur un accord, dans les situations où des divergences importantes apparaîtraient quant au traitement réservé à un signal porté à la connaissance de la dite commission.

La mise en œuvre de ce débat nécessitera donc un appui technique et scientifique auprès de la commission.

La question de la prise en compte des échelles territoriales devra également être posée, cela de façon différentielle pour chacune des missions dévolues à la commission. Les réflexions et décisions ne devraient en effet pas être le seul fait d'une instance centralisée, mais gagneraient à faire l'objet d'une concertation dans la durée avec les différentes parties prenantes, à des échelles locales adaptées. Les effets (suspectés ou avérés) locaux précis des dangers faisant l'objet des signalements, pas plus que les résultats locaux de mesures éventuelles de prévention ou de précaution adaptées, ne peuvent être laissés à la seule appréciation d'experts éloignés du terrain. La contribution d'organismes locaux adaptés à la réflexion et l'élaboration de décisions est donc indispensable. Toutefois il n'est pas envisageable de faire reposer sur chaque territoire uniquement la prise de décisions relatives aux signaux émis par les lanceurs d'alerte. En effet, des territoires soumis aux mêmes risques ou confrontés aux mêmes questionnements peuvent être disjoints administrativement ou éloignés géographiquement. Une structure de référence identifiable au niveau national est donc nécessaire. Celle-ci devra en outre être garante de l'équité au niveau national du traitement réservé aux signaux émis par les lanceurs d'alerte, quel que soit le niveau local d'émission, et devra être en relation avec les partenaires internationaux du domaine.

Concernant spécifiquement le débat entre parties prenantes, celui-ci devra également être instauré aux échelles territoriales adaptées, au regard du signal qui en fait l'objet. Ce débat devra en outre être alimenté par la production et la communication aux acteurs des données, modèles et analyses relatifs aux signaux concernés, et leurs conséquences aux échelles territoriales pertinentes. Il ne s'agira pas seulement de fournir aux parties prenantes des informations, mais également de faciliter leurs interactions leur permettant de comprendre les inévitables incertitudes liées aux situations rencontrées, de disposer d'indicateurs pertinents et d'affiner leurs analyses. Afin d'offrir un appui utile à la prise de décisions à l'échelle locale, ces diverses actions devront de plus être combinées avec les

informations disponibles concernant les vulnérabilités des territoires concernés (par exemple pour les questions liées aux changements climatiques : combinaison de risque naturel et technologique sur un site, caractéristiques sociodémographiques des populations, etc.). Ces données devront être articulées avec celles développées au niveau national, européen voire mondial.

Recommandations du CPP

Afin que la déclinaison opérationnelle de la loi n°2013-316 du 16 avril 2013 aboutisse à la constitution d'un dispositif efficient qui permette de protéger la santé publique et l'environnement, il est indispensable que la future Commission Nationale de Déontologie et d'Alerte, en matière de santé et environnement (CNDA) soit composée de personnalités dont les compétences scientifiques et techniques lui permettront de remplir ses missions, de favoriser le débat public, et d'assurer l'articulation des différents échelles territoriales. Cette composition donnera les capacités à la future CNDA de bénéficier des connaissances scientifiquement établies, y compris celles des sciences humaines et sociales.

Les mesures mises en œuvre, qu'il s'agisse de prévention ou d'application du principe de précaution, ne devront jamais se trouver en opposition avec le développement scientifique et l'innovation. Elles devront être le fruit de décisions prises par un dispositif de sécurité sanitaire dont l'efficacité dépendra notamment du meilleur parti tiré des éléments existants et de la facilitation des synergies.

Enfin, la future CNDA devra s'intégrer de façon cohérente dans ce dispositif en s'appuyant sur les systèmes de surveillance existant (étude des milieux, santé des populations, espèces sentinelles...).

Références

CPP. *La décision publique face à l'incertitude. Clarifier les règles, améliorer les outils. Comité de la prévention et de la précaution. Ministère de l'écologie, de l'énergie, du développement durable et de la mer. Paris (Fra), mars 2010.50 pages.*

Dor F, Karg F, Robin-Vigneron L. *Recensement et identification des menaces environnementales pour la santé publique. Institut de veille sanitaire. Saint-Maurice (Fra) février 2009,. 51 p. www.invs.sante.fr*

EEA. *Late lessons from early warnings: science, precaution, innovation. EEA (European Environment Agency) Report No 1/2013 23, Jan 2013 <http://www.eea.europa.eu/publications/late-lessons-2>*

InVS. *La veille et l'alerte sanitaires en France. Institut de veille sanitaire. Saint Maurice (Fra), février 2011. 60 pages.*

Micheau J, Ohnheiser S, Rigal E, Romana C. *État des lieux des dispositifs d'alerte existant à l'étranger sur les menaces de santé environnementale. Rapport d'étude. Paris : Plein Sens, mars 2010. 119 p. Disponible sur : www.invs.sante.fr*

2^{ème} partie

ETUDE DE CAS

La seconde partie du document comporte l'exposé de situations ou de cas particulièrement illustratifs en termes de repérage du signal émergent et de gestion de la crise qui a suivi.

MALADIES INFECTIEUSES

Légionellose dans l'environnement de la ville de Lens (France)

La problématique

Une épidémie de légionellose s'est développée, dans la population générale de communes proches de la ville de Lens, de novembre 2003 à janvier 2004. La contamination avait eu lieu par voie aérienne, et une tour aéroréfrigérante d'une installation industrielle a été repérée comme source. Il est à noter que, bien que de nature infectieuse, la dissémination ne s'effectue pas par contamination interhumaine.

Au total 86 cas, dont 17 décès, ont été comptabilisés à la fin du mois de janvier 2004, alors qu'il est rare que des accidents sur des installations industrielles soient responsables, quelle qu'en soit la cause, de décès parmi les riverains.

L'événement reste exemplaire en matière de problématique de signaux émergents, car deux aspects au moins sont de portée générale.

En premier lieu, l'enchaînement des événements a vu se succéder plusieurs modes de gestion :

- la gestion d'une alerte et des réactions correspondant à des schémas prévus car il existait des systèmes d'alerte : les cas groupés avaient fait l'objet de règles d'action, suite à des épisodes antérieurs en France, qui ont été appliqués ;
- la gestion d'une crise face à une situation nouvelle par rapport aux schémas prévus, à savoir la difficulté de repérer la source, au vu de la reprise de l'épidémie ;
- la mise en place d'une « action concertée » d'expertise et de recherche vis-à-vis de la question des légionelloses, afin d'améliorer la maîtrise de ces infections et de rapprocher les compétences sur les objets industriels et les microorganismes.

En second lieu, sans pour autant être le premier du genre, ce cas s'inscrit dans une préoccupation qui dix ans après est encore émergente (bien que bien maîtrisée dans certaines activités) dans la « culture collective de maîtrise du risque » : il s'agit d'un risque environnemental où doivent être associées les approches du risque biologique et celles du risque industriel.

L'épisode a fait progresser l'expertise sur deux plans : la connaissance des phénomènes et la mise en relation des sources d'expertise.

Il faut aussi noter que, bien que le lien de cause à effet ait été très contesté, et l'est encore devant les tribunaux, la direction de l'usine a annoncé sa fermeture trois mois après qu'elle ait été autorisée à redémarrer.

Appel aux connaissances et aux procédures standard

La légionnelle est une bactérie qui se développe dans des milieux hydriques de température modérément élevée, comme peuvent en contenir des circuits domestiques ou industriels. L'individu qui inhale un air chargé en microgouttelettes d'eau contaminée peut dans certains cas développer une pathologie pulmonaire grave, la légionellose. Le risque a été mis en évidence à la suite d'une épidémie chez des anciens combattants américains (membres de l'American Legion, d'où le nom de la bactérie) contaminés par un circuit de conditionnement d'air dans un hôtel, en 1976.

L'évolution des cas de légionellose était surveillée depuis plusieurs années en France, et le Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire (BEH) publiait chaque année et publie toujours une synthèse réalisée par l'Institut de veille sanitaire (InVS). Ces dernières années, environ 1000 cas ont été recensés pour un nombre total estimé en fait à 1200, dont 10 à 30 % mortels. Le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHPF) avait effectué une synthèse en 2001 sur les dispositions de prévention en cours en France et dans d'autres pays, et celles qui étaient envisageables.

Les épisodes associés aux aéroréfrigérants industriels ne contribuent que peu en fait au total des cas en France, et ils n'avaient été identifiés qu'après les cas d'épisodes liés à des réseaux d'eau dans des hôtels ou des hôpitaux. Néanmoins, le risque était connu, notamment avec deux épisodes (Montpellier et Poitiers) au cours de l'été 2003.

Le sujet spécifique des aéroréfrigérants du tertiaire et des installations industrielles classées, pour la protection de l'environnement, était abordé depuis plusieurs années, tant en termes de prévention que d'investigation. On peut citer des textes généraux à partir de 1997 et des textes spécifiques pour les installations classées à partir de 1999 (23 avril 1999 : circulaire des ministres chargés de l'Environnement et de la Santé ; Juin 2001 : guide de bonnes pratiques du ministère chargé de l'industrie). Un projet de guide sur la prise en compte des aspects microbiologiques et sur l'étude d'impact, et un travail sur le recensement des aéroréfrigérants étaient en chantier à l'automne 2003.

Les principales dispositions de prévention reposent sur une surveillance du comptage des légionnelles dans l'eau des circuits de climatisation. Deux critères existent, un critère de vigilance (concentration de 1000 UFC – Unités Formant Colonies – par litre), et un critère d'arrêt et nettoyage (dépassement de 100 000 UFC par litre), pour les Installations Classées pour la Protection de l'Environnement (via la DRIRE), ou pour d'autres établissements, par exemple les hôpitaux (via les DDASS).

Les dispositions d'alerte et d'investigation reposent sur la déclaration obligatoire de la maladie aux DASS. Celles-ci confrontent les cas incidents et lancent les investigations nécessaires.

Certes, le risque associé à la composante microbiologique des rejets des installations classées fait partie des éléments à considérer dans l'évaluation de l'impact sanitaire des installations. L'intégration avec les autres aspects (nuisances chimiques, accidents) n'était pas très formalisée (cf. les guides sur les méthodes d'évaluation de l'impact sanitaire) et elle reste peu intégrée à l'ensemble.

Les réactions à l'alerte et crise

Phase classique : de l'identification de « cas groupés » à la fermeture de l'usine.

Le 18 novembre 2003, la DDASS dont dépend la contrée de Lens a connaissance d'un cas isolé de légionellose, puis de deux cas distants de 200 m à Harnes le 28 novembre. Ce jour-là, la DDASS contacte la DRIRE qui fait part de ses préoccupations concernant l'usine NOROXO (chimie fine). En effet, l'industriel avait eu une alerte le 27 octobre : un prélèvement avait relevé 700 000 UFC par litre.

L'usine est arrêtée sur demande de la DRIRE le 29 novembre et la décontamination est entreprise.

Il s'agit alors d'une affaire gérée à l'échelle locale : les acteurs de la décision et de l'expertise (en pratique de l'investigation) sont la DRIRE et la DDASS/DRASS, avec l'appui de la CIRE (Cellule Inter-Régionale d'épidémiologie) sous l'autorité du Préfet.

La séquence se déroule comme prévu dans de tels cas :

- mise en évidence de cas groupés,
- identification de la souche responsable chez les malades,
- découverte d'un système aéroréfrigérant contenant un fort taux de légionelles, de cette même souche,
- enfin fermeture et décontamination de l'installation.

Les connaissances mobilisées relèvent essentiellement de la biologie. L'identification de l'épidémie et le lien avec l'installation reposent sur le comptage des germes, et la caractérisation des souches. Le fait que la souche de légionnelle isolée chez les malades et dans la tour aéroréfrigérante ait été la même et, au demeurant, très particulière (souche non connue auparavant) a joué un rôle déterminant en faveur de la justesse de l'analyse, et notamment de l'identification de l'installation suspecte. Ainsi, les connaissances disponibles et le travail d'expertise ont fourni des bases non contestées dans la prise de décision.

Phase de redémarrage de l'épidémie et de nouvelle fermeture de l'installation.

L'usine a donc été arrêtée, puis a redémarré après décontamination, mais de nouveaux cas sont apparus début décembre 2003.

Les raisons de cette reprise de l'épidémie n'ont cependant pas été comprises. En effet plusieurs opinions contradictoires sur les mécanismes d'émergence des cas de légionellose ont brouillé les cartes, notamment au cours de l'événement présent pour ce qui concernait le lien entre les nouveaux cas observés et le redémarrage de l'usine :

- pouvait-on avoir des incubations dépassant nettement 10 jours ?
- Était-il possible qu'une usine nettoyée se contamine de nouveau ?

- des cas observés à plus de 10 km pouvaient-ils être attribués à une source aussi éloignée ? La survie précaire de la bactérie dans les panaches issus des tours ne rendait-elle pas cette hypothèse inenvisageable ?

- une lagune de décantation n'était-elle pas une source à considérer bien que n' « émettant pas » ? (Plus tard on citera la concentration extrêmement élevée de 210 millions d'UFC par litre !)

In fine, vers la fin décembre 2003, la reprise de l'épidémie devenait nette, mais son attribution à l'usine en question n'apparaissait plus aussi évidente. L'hypothèse d'une autre source était évoquée, rendant difficile une mesure conservatoire comme un nouvel arrêt.

La gestion de la crise a évolué alors vers une gestion nationale, avec, en appui au préfet, une implication de la DGS et de la DPPR. Ces deux administrations centrales vont alors s'adresser aux niveaux nationaux de l'expertise, et l'InVS est contacté ainsi que l'INERIS le 30 décembre (l'INERIS via sa cellule d'appui aux situations d'urgence). Ce recours à l'expertise sera élargi et formalisé : DGPR et DGS mandatent 5 experts *intuitu personæ* auprès du préfet, en leur assurant l'appui de l'INERIS et de l'InVS.

Très vite, l'analyse environnementale et technique fournit un « second faisceau d'indices » (la distance de 10 km est plausible, une modélisation du transfert atmosphérique cadre à peu près avec la source NOROXO), qui renforce le faisceau d'indices « microbiologiques » (la souche est la même).

L'usine est arrêtée de nouveau, mais aussi toutes les installations de lavage de voiture dans un rayon de 10 km. Elles feront l'objet de prélèvements pour dépister une éventuelle contamination (une station proche de l'installation était contaminée). L'arrêt de l'épidémie suite au second arrêt de l'installation a finalement validé la pertinence de la décision (malgré la persistance de certaines inconnues : nous sommes là dans un régime de prudence). Les derniers cas ont probablement été constatés en octobre 2003.

La mobilisation des compétences, au cours de cette seconde période de l'affaire, a été nettement plus large que dans la première, tant en termes de disciplines professionnelles que de métiers mobilisés. Ainsi :

- parmi les 5 experts *intuitu personæ*, trois appartenaient à des instituts d'expertise, et deux étaient des spécialistes de l'industrie ;

- le domaine de compétences a été élargi de la biologie aux disciplines de l'environnement et à la connaissance des installations et des technologies ; on a conservé cependant les croisements qui ont paru opportuns : ainsi l'InVS, en plus de ses compétences en maladies infectieuses, a été chargé de travaux sur la dispersion atmosphérique dans le cadre de son travail en santé et environnement ; l'INERIS pour sa part a développé des éléments du volet biologique sur l'évaluation de risque des installations classées pour l'évaluation des impacts des rejets de ces installations ;

- enfin, **un système adapté de mobilisation de compétences soigneusement combinée** a permis de résoudre la situation en faisant appel à la fois aux acquis personnels des experts, d'une part, et aux capacités de calcul et d'étude des institutions citées, d'autre part.

Les mesures a posteriori

Outre l'accélération des démarches entreprises (dont le recensement des tours aéroréfrigérantes), l'événement a conduit à demander aux partenaires (autorités de santé responsables des installations classées, INERIS, InVS, notamment) de présenter un plan pour une « action concertée sur la légionnelle », avec l'implication d'un partenaire supplémentaire, l'AFSSE. Le plan a comporté des actions de recherche pilotées selon une procédure d'appels à projets gérée par l'AFSSE, et des actions d'expertise et de recherche appliquée pour le développement d'outils, confiées à l'INERIS et à l'InVS. Ces actions devaient aboutir également à l'élaboration de modes de mobilisation des capacités opérationnelles de l'industrie et des laboratoires. Certains aspects du plan visaient aussi à combler les inconnues déjà identifiées en microbiologie, d'autres enfin étaient plus ciblés sur la prévention technologique.

Analyse

L'analyse a porté sur les connaissances opérationnelles mobilisées, et sur le mode d'organisation. Les deux sont bien sûr liés, car c'est la mise au jour de mécanismes incompris qui a conduit à une mobilisation des autorités nationales, et c'est via cette mobilisation que les instituts d'expertise nationale ont été activés.

- **Sur le plan des connaissances opérationnelles**, on peut distinguer quatre situations :

- Dans certains domaines, des lacunes dans les connaissances étaient déjà identifiées. Ainsi, on savait que l'on ne connaissait pas tout du comportement des légionnelles dans les milieux, et notamment s'il y avait ou non une dose minimale infectante, et que l'on ne possédait pas de test de détection rapide. L'évaluation et l'investigation se sont effectuées dans ce contexte avec les meilleures approches disponibles.

- Des questions se sont posées sur la mobilisation des connaissances mises à disposition par le système mis en place. La mise en réseau de l'expertise aurait pu sans doute être plus rapide pour certains sujets : distances entre les cas observés sur la scène internationale, possibilités d'échec de la décontamination, rôles des lagunes, valeurs extrêmes des délais d'incubation, etc. Sur ce thème inhabituel, comportant un couplage des aspects technologiques, environnementaux et microbiologiques, la circulation de l'information était moins rodée que sur des sujets comme les accidents chimiques. Inversement, des réactions ont été par trop rapides suite à des retours d'expérience mal ou insuffisamment exploités.

- Des connaissances ont en revanche été acquises pendant l'épisode, grâce à la connexion entre des approches qui n'avaient pas été jusque-là confrontées, et grâce aux capacités de modélisation mises en œuvre. C'est ainsi que la plausibilité du transfert bactérien de légionnelles sur des distances assez longues a été confirmée. C'est ainsi également que la possibilité de rejets conséquents (en fait égaux aux rejets en opération normale) pendant les opérations de nettoyage a été mise en évidence, et qu'il a été montré que cette possibilité peut être réduite très sensiblement par des mesures de lutte antibactérienne appropriées. C'est ainsi enfin que des calculs ont montré que l'utilisation des boues pour ensemençer les lagunes pouvait être à l'origine de contaminations, d'une part directement par émanation à partir des lagunes, d'autre part indirectement par la contamination des camions transportant les boues ou par l'aspiration

des émanations des lagunes par les tours. Des voies de contamination technologiques croisées ont également été mises en évidence, alors qu'elles étaient insoupçonnées.

- Des pistes de recherche et d'étude nouvelles ont été identifiées : analyse coût/efficacité des technologies alternatives pour la réfrigération, caractéristiques de la diffusion atmosphérique des aérosols biologiques, modèles animaux pour l'analyse des rejets à partir des lagunes, par exemple.

- **Sur le plan organisationnel**, le cas présenté a l'intérêt de montrer un enchaînement d'un mode d'alerte à un mode de crise. Le premier correspond à une situation bien identifiée, avec une implication locale (DRIRE, DDASS/DRASS, CIRE). Le second démarre avec l'émergence de situations inexpliquées, et le passage aux niveaux nationaux (DGS, DGPR, InVS et INERIS), et industriels. Le système a bien fonctionné entre expertises, et entre niveaux nationaux et locaux. L'« élargissement » de l'expertise (en termes de disciplines et de métiers) rendu possible, et le regard « technique et sciences de l'environnement » conjugué avec le regard « bactériologique et médical », ont permis les avancées exposées ci-avant.

Conclusions

Le cas présenté conduit à **effectuer des constats...**

- Un premier constat porte sur le manque de maturité du croisement des logiques microbiologiques, environnementales et technologiques, associé à une faible connaissance réciproque des équipes.
- Le suivant porte sur la bascule d'un mode alerte à un mode gestion de crise, qui a coïncidé avec une bascule du local vers le national en même temps que vers un élargissement du domaine d'expertise.
- Il faut noter enfin que cet élargissement a été effectué de façon empirique (choix des 5 experts) suite à la situation rencontrée.

...et à **se poser des questions :**

- Une procédure préétablie aurait-elle été plus efficace ?

En faveur d'une réponse positive on peut noter que ce sont bien l'INERIS et l'InVS qui auraient été mis à contribution dans tous les cas. En faveur d'une approche plus opportune, on peut relever trois éléments. En premier lieu, le système d'alerte était organisé à l'avance. Ensuite, le système mis en place n'a pas suffi à mobiliser toutes les connaissances pourtant disponibles. Enfin il a permis, en revanche, de faire participer des spécialistes du sujet dûment identifié au dispositif de crise, et d'organiser l'accès à une expertise industrielle.

- Quelle anticipation aurait permis d'obtenir une mise en réseau plus rapide ?

Le système mis en place a associé une expertise collégiale (les 5 experts) et deux expertises institutionnelles. Cette approche a abouti à combiner les apports propres des individus et les capacités d'étude des instituts. Il n'y a pas eu de déclarations publiques d'intérêt. Peut-être est-il possible d'anticiper les ambiguïtés nées de cette situation (l'individu expert représente-t-il lui-même ou son organisme, les potentiels conflits d'intérêt sont-ils bien identifiés ?). La situation d'urgence conduit à une gestion particulière des intérêts quand le temps et les disponibilités de personnes manquent.

PERTURBATIONS ENDOCRINIENNES

Le texte qui suit a pour but de mettre en exergue, dans le domaine considéré, des situations de caractérisation de signaux émergents et de gestion de crise suite aux alertes qui auront été lancées. Il ne se substitue pas au document produit par le CPP en décembre 2003 « Les perturbateurs endocriniens : quels risques ? », ni ne le complète.

À la suite des communautés européennes et de l'OMS en 2012 (Bergman A et coll.), la définition retenue ici pour les perturbateurs endocriniens est la suivante : les perturbateurs endocriniens sont des substances étrangères à l'organisme (exogènes), naturelles ou artificielles, qui, interférant avec les fonctions du système hormonal, risquent d'influer négativement sur les processus de synthèse, de sécrétion, de transport, d'action ou d'élimination des hormones, chez les personnes exposées et éventuellement leurs descendants. Il est important de s'accorder sur une « définition », qui est donc à plusieurs composantes, pour mieux cerner la problématique inhérente aux signaux émergents éventuels et à l'alerte concernant ces substances, qui par conséquent peut être complexe.

I. Le bisphénol A

Le bisphénol A (BPA) a été synthétisé pour la première fois en 1891 par le chimiste russe A P Dianin. Il a été envisagé de l'utiliser comme hormone de synthèse mais il fut abandonné en raison de son apparente insuffisante estrogénicité. Il a été produit largement à partir de 1950 comme monomère du polycarbonate et comme composante des résines epoxy, plus récemment utilisées comme vernis des boîtes de conserve alimentaires.

Signaux émergents

En 1982, le NTP a évalué le BPA, soupçonné de carcinogénéité, mais ce sont ses effets sur la reproduction qui seront mis en évidence. Une analyse de la littérature a conduit l'EPA en 1988 à proposer une valeur toxicologique de référence de 50 µg/kg pc/j.

Au cours des années 90, des études toxicologiques in vitro et in vivo sur souris et rats sont publiées dans le cadre des premiers travaux sur la perturbation endocrinienne. Après la controverse scientifique des années 97-2002, un très grand nombre d'études toxicologiques et un petit nombre d'études épidémiologiques sont publiés.

La controverse scientifique entre l'équipe de l'université du Missouri et les études commanditées au niveau international par les professionnels entre 1997 et 2002

En 1997 et 1998 Frederick vom Saal de l'université du Missouri et son équipe ont publié deux études montrant des effets sur la souris en dessous de cette dose de 50 microg/kg/ pc/j (cf. ci-dessus) : augmentation du poids de la prostate et des organes reproducteurs mâles et réduction de la production de sperme rapporté au poids des testicules (Nagel SC et coll. 1997)², (vom Saal FS et coll. 1998). Deux études reproduisant le protocole du volet in vivo de ces études sur souris CD-1, menées respectivement par Ashby du centre de toxicologie d'AstraZeneca (Ashby J et coll. 1999) et par Cagen du laboratoire de toxicologie de Shell (Cagen et coll. 1999), ne trouvèrent pas d'effet du BPA sur le poids de la prostate des souris mâles exposées in utero ni aucun autre effet. Il s'ensuivit une polémique opposant les résultats de chercheurs publics à ceux de travaux sur fonds privés, et le développement d'un très grand nombre d'études toxicologiques et d'exposition au BPA. Une étude approfondie de Tyl n'arriva pas non plus à reproduire les résultats publiés par vom Saal et Nagel (Tyl et coll. 2002), (Tyl et coll. 2008). En revanche, Chitra en 2003 et Herath en 2008 ont trouvé un effet sur le poids de la prostate du rat exposé à l'âge adulte. Un très grand nombre d'études toxicologiques sur d'autres types d'effets s'ensuivit.

À la demande de l'EPA, le NTP réalisa une revue bibliographique qui conclut à l'absence de preuve formelle mais à la possibilité d'effets du BPA sur le système reproductif à faible dose en 2001 (NTP. 2001).

Traitement de l'alerte

Les évaluations divergentes des agences et les mesures de précaution des gouvernants (2002-2014)

En 2006, le NIEHS organisa une expertise collective à Chapel Hill pour revoir l'ensemble de la littérature (700 publications) et conclut à la possibilité d'effets indésirables du BPA, notamment sur le système reproductif et sur la survenue de cancers hormono-dépendants aux doses auxquelles la population est exposée quotidiennement (F S vom Saal et coll. 2006).

En 2008, le NTP publie une nouvelle expertise mentionnant qu'il a un certain niveau de préoccupation (« some concern ») à propos des effets neurologiques et du comportement des enfants exposés in utero et aux jeunes âges aux niveaux actuels d'exposition. Il en est de même pour la prostate, la glande mammaire et la puberté prématurée chez les jeunes filles.

²

L'étude de Nagel qui fera débat avait été réalisée pour proposer une modification du test in vitro de liaison aux cellules tumorales mammaires humaines MCF-7, en utilisant du sérum humain comme milieu cellulaire (méthode RBA-SMA). Les auteurs ont obtenu une affinité de liaison relative du BPA au récepteur estrogène par rapport à l'estradiol nettement plus forte que ce qui avait été publié précédemment à partir d'études in vitro sur l'activité estrogénique intrinsèque du BPA (Nagel et coll. 1997). Cette étude montrait que le BPA avait une activité estrogénique modérée mais plus forte que l'octylphénol et le nonylphénol alors qu'on pensait précédemment l'inverse. L'étude sur modèle souris a été menée pour évaluer le caractère prédictif du test RBA-SMA. Le poids de la prostate des jeunes souris mâles exposées in utero au BPA était significativement augmenté aux deux doses testées : 2 µg/kg pc/j ou 20 µg/ kg pc/j et comme prévu par le test RBA-SMA, l'octylphénol n'avait pas d'effet alors que le test RBA en prévoyait.

En Europe, l'EFSA réalisa la même année une revue de la littérature qui augmenta la VTR du SCF européen pour le BPA, de 2002, de 10 µg/kg pc/j à 50 µg/kg pc/jour, issue de l'étude de (Tyl. 2002). Les études pouvant montrer des effets sur le poids d'organes du système reproducteur des souris et rats ne sont pas prises en compte par l'EFSA principalement pour des raisons de défaut de signification biologique des effets et d'insuffisances méthodologiques, par exemple pour les effectifs des animaux testés et le non respect des bonnes pratiques de laboratoires OCDE. Les études toxicologiques étant plus nombreuses, et donc l'incertitude moins grande, l'EFSA diminue le facteur d'incertitude proposé par le SCF ce qui a pour conséquence d'augmenter la VTR d'un facteur 5.

Au niveau français, l'AFSSA prend en compte la VTR de l'EFSA dans son avis d'octobre 2008 sur l'exposition au BPA des nourrissons via le polycarbonate des biberons et conclut à l'absence de risque. Cet avis est vivement critiqué par certaines ONG (Réseau environnement santé notamment) Deux ans plus tard, dans son avis de 2010 sur l'exposition alimentaire de la population générale enfants et adultes, l'AFSSA mentionne les incertitudes toxicologiques portant sur la VTR de l'EFSA, et recommande la réduction de l'exposition de la population au BPA.

L'État français interdit l'utilisation du polycarbonate dans les biberons dès juin 2010. La commission européenne prend le même type de décision fin novembre 2010 pour une mise en œuvre en juin 2011 alors que l'EFSA n'avait pas conclu à l'existence d'un risque.

En septembre 2011, l'ANSES publie une caractérisation du danger du BPA sans évaluation complète des risques.

En décembre 2012, le parlement français vote l'interdiction du bisphénol A dans les contenants alimentaires pour les aliments destinés aux 0-3 ans au 1^{er} janvier 2013, et pour tous les aliments à dater du 1^{er} janvier 2015 sans attendre l'évaluation des risques complète de l'ANSES.

En 2013 l'ANSES publie sa première évaluation de risques complète sur le bisphénol A après le premier avis portant sur la seule caractérisation du danger en 2011. Elle s'appuie sur une classification des effets, selon le niveau de preuve, en « avérés », « suspectés », « controversés », et « effets pour lesquels les données disponibles ne permettent pas de conclure » selon le nombre, la qualité des études disponibles et la cohérence des résultats obtenus. Elle considère les effets sur la prostate des souris mâles exposées in utero comme controversés et ne les prend pas en compte pour la fixation de la valeur toxicologique de référence. Quatre autres types d'effets du BPA sur modèle animal seront pris en compte pour l'établissement d'une VTR : l'effet sur le cerveau de Xu et coll. en 2010, l'effet sur l'appareil reproducteur féminin de Rubin et coll. en 2001, l'effet sur le métabolisme et l'obésité de Miyawaki et coll. en 2007, et l'effet sur la glande mammaire de Moral et coll. en 2008. Ce dernier effet apparaissant à la dose la plus faible, il est critique pour fixer la VTR interne de 2,5 ng/kg pc/jour correspondant à environ 0,08 µg/ kg pc/ jour de dose externe par voie orale, soit en dessous des doses d'exposition chronique les plus élevées observées habituellement chez l'homme. Aucune donnée épidémiologique chez l'homme n'est considérée comme suffisamment convaincante. La réduction des expositions est recommandée en raison du dépassement de la VTR pour une partie de la population.

L'EFSA a mis en consultation début 2014 une nouvelle évaluation de risque prenant en compte l'ensemble des études toxicologiques disponibles mais avec des réserves pour les études non BPL. L'agence européenne a abaissé la dose journalière admissible de 50 à 5 µg/kg pc/j en prenant en compte une méthode de type « benchmark dose » BMDL sur un effet rénal observé dans l'étude de Tyl et coll. en 2002. Les études considérées comme critiques par l'ANSES sont écartées pour différentes raisons méthodologiques : absence de prise en compte d'effet portée et de signification biologique de l'effet observé (Rubin et coll. 2001), protocole d'étude (absence de période de wash out), non prise en compte de l'effet portée et absence de corrélation des biomarqueurs d'effets avec les effets sanitaires (Xu et coll. 2010), absence de relation dose-effet pour l'étude de Miyawaki et coll. en 2007 et trop grande incertitude sur le modèle de fixation de la dose de référence BMDL pour Moral et coll. en 2008. Plus généralement, des divergences méthodologiques existent entre les deux agences sur la pondération des critères de cotation des études ; par exemple, l'absence de témoin positif est considéré par l'EFSA comme un critère déterminant de la sélection de l'étude alors que l'ANSES n'a pas considéré ce critère de qualité comme majeur, même s'il a été pris en compte. L'ensemble des arguments de l'EFSA pour ne pas prendre en compte les mêmes études que l'ANSES a été discuté et rejeté par l'ANSES dans un dernier avis en mars 2014.

Le 3 décembre 2014, une réunion d'expertise commune ANSES-EFSA a permis de constater un accord sur les données d'exposition des consommateurs au BPA. En revanche, une interprétation différente des études toxicologiques chez l'animal a été soulignée. En particulier les études rapportant des effets considérés comme « probables » mais non certains, comme celle de Moral et coll. en 2008 sur la glande mammaire, n'ont pas été prises en compte directement comme l'a fait l'ANSES pour définir une valeur toxicologique de référence, mais indirectement dans le calcul d'un facteur d'incertitude. C'est donc une différence dans la méthode de prise en compte des incertitudes scientifiques qui est à l'origine de la différence de conclusion entre ces deux évaluations de risque.

La polémique a rebondi début 2015 lors de la publication de l'avis de l'EFSA qui déclare « l'exposition au bisphénol A ne présente pas de risque pour le consommateur ». Derrière cette polémique, un des enjeux est celui de la « reconnaissance » ou de la « validité » des essais (souvent animaux) portant sur la substance. Elle renvoie à un débat important en toxicologie, et en toxicologie réglementaire, sur ce qu'est un essai « validé ». Les règlements ne reconnaissent souvent que des essais validés au niveau international par l'OCDE, après un processus assez long (on cite souvent 10 ans). Des toxicologues estiment que l'on peut accorder sa confiance à des essais qui sont de bonne qualité, même s'ils n'ont pas ce « label ».

Références

ANSES. Valuation des risques du Bisphénol A (BPA) pour la santé humaine. *Rapport d'expertise collective 2013*

Ashby J, Tinwell H, Haseman J. Lack of Effects for Low Dose Levels of Bisphenol A and Diethylstilbestrol on the Prostate Gland of CF1 Mice Exposed in Utero. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 1999;30:156-66

Bergman Å, Heindel JJ, Jobling S, Kidd Karen A, Zoeller R Th. State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals. *Rapport OMS-PNUE 2012 (Date de publication : 19 février 2013)*

Dans la préface du document de l'IPCS de 2002 (International Programme on Chemical Safety), les perturbateurs endocriniens ont été définis comme «... des substances chimiques qui ont le potentiel d'interférer avec le système endocrinien ». Dans la première partie de ce document, un perturbateur endocrinien est défini d'une manière générale comme «... une substance ou un mélange exogène altérant les fonctions du système endocrinien et provoquant par conséquent des effets néfastes sur la santé d'un organisme intact, ou sa descendance... ».

rd

EFSA. *Minutes of the EFSA-ANSES meeting on bisphenol A. 2014, 3 December*

EFSA. Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs. *EFSA Journal 2015;13:3978*

Moral et al. Effect of prenatal exposure to the endocrine disruptor bisphenol A on mammary gland morphology and gene expression signature. *J Endocrinol 2008;196:101-12*

Nagel SC et al. Relative binding affinity-serum modified access (RBA-SMA) assay predicts the relative in vivo bioactivity of the xenoestrogens bisphenol A and octylphenol. *Environ Health Perspect 1997;105:70-6*

NTP. *National Toxicology Program's report of the endocrine disruptors low dose peer review. 2001*

University of Minnesota. History of Bisphenol A. *University of Minnesota website 2008*
www.enhs.umn.edu

vom Saal FS et al. A physiologically based approach to the study of bisphenol A and other estrogenic chemicals on the size of reproductive organs, daily sperm production, and behavior. *Toxicol Ind Health 1998 ;14:70-6*

vom Saal FS et al. Chapel Hill bisphenol A expert panel consensus statement : Integration of mechanisms, effects in animals and potential to impact human health at current levels of exposure. *Reprod Toxicol 2007 ; 24:131-8*

Autres documents sur le bisphénol A

<https://www.anses.fr/fr/content/bisph%C3%A9nol-1>

<https://www.anses.fr/fr/documents/CHIM2009sa0331Ra-0.pdf>

<https://www.anses.fr/fr/documents/CHIM2009sa0331Ra-0-An.pdf>

<https://www.anses.fr/fr/documents/CHIM2009sa0331Ra-1.pdf>

<https://www.anses.fr/fr/documents/CHIM2009sa0331Ra-2.pdf>

<https://www.anses.fr/fr/documents/CHIM2009sa0331Ra-3.pdf>

<http://www.epa.gov/iris/subst/0356.htm>

www.enhs.umn.edu/current/2008studentwebsites/pubh6101/bpa/history.html

http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=7131

http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=8033

<http://presse.inra.fr/Ressources/Communiqués-de-presse/Bisphenol-A-et-intolérance-alimentaire-un-lien-etabli-pour-la-premiere-fois>

II. Le perchlorate d'ammonium

Le perchlorate d'ammonium, largement utilisé pour le lancement des fusées, en pyrotechnie, et dans les airbags des voitures, a des propriétés biologiques qui peuvent provoquer des perturbations au niveau de la glande thyroïde, responsables d'une diminution de la production d'hormone thyroïdienne. La production industrielle, à grande échelle, de ce sel a commencé dans les années 1940.

Signaux émergents

C'est en 1952 seulement qu'une première étude a montré l'action de l'anion perchlorate sur la thyroïde au niveau de laquelle il entre en compétition avec les iodures. Cette propriété a été exploitée en médecine pour traiter des cas d'hyperthyroïdie, mais cette utilisation thérapeutique a longtemps caché les vrais dangers de cette substance.

Au début des années 1960 plusieurs rapports médicaux ont fait état d'effets secondaires observés lors des traitements de la maladie de Grave, ainsi, en 1964, des tests effectués à Sacramento, en Californie, montraient la présence de perchlorate dans la nappe phréatique à des concentrations pouvant atteindre 18 µg/L. Ces observations ont conduit, d'une part les médecins à appliquer des traitements plus sécurisés de l'hyperthyroïdie et, d'autre part, à surveiller les sites potentiellement pollués.

Traitement de l'alerte

En 1992 l'EPA proposa pour la première fois, à titre provisoire, une concentration acceptable de 4 µg/L dans les eaux de boisson à consommation humaine.

Mais ce n'est qu'en 1997, à la suite de nombreuses contaminations détectées par le Département du Service de Santé de Californie, dans différents comtés et dans la rivière Colorado, que la Californie fut amenée à fixer le niveau d'exposition maximum à 18 µg/L. Cette contamination était liée essentiellement à l'utilisation du perchlorate comme propulseur de fusées par l'usine Aerojet General Corporation : c'est cette date de 1997 qui est en général retenue comme celle de la première alerte sur les méfaits du perchlorate.

Après de multiples observations, et des propositions de niveaux d'exposition acceptables variant de 1µg/L à 32µg/L selon les différents organismes fédéraux américains, deux valeurs ont été retenues comme acceptables dans l'eau de boisson pour les consommations des différents usagers : 4µg/L (nourrissons de moins de 6 mois) et 15µg/L (femmes enceintes ou allaitantes).

De plus, il faut savoir que les États Unis, en raison du grand nombre de leurs sites contaminés, ont développé des méthodes utilisant des marqueurs isotopiques du chlore pour identifier la source de contamination par du perchlorate.

En France les premières alertes ont émané de la région Midi Pyrénées, où le CLIC avait abordé l'examen de la problématique perchlorate dès le 1^{er} juin 2010, puis la région Aquitaine, deux régions où se trouvent (ou se trouvaient) des poudreries en charge de la préparation et de la mise en forme du perchlorate destiné aux missiles stratégiques et aux boosters de la fusée Ariane V. Les pollutions observées ont été, dans leur ensemble, la conséquence soit des activités anciennes des sites et se situaient dans la nappe phréatique, soit des activités actuelles, et elles étaient alors détectables dans les eaux superficielles, et, dans ce cas précis, dans la Garonne.

A Toulouse, la société Herakles, du groupe Safran, est le leader mondial de la préparation de perchlorate, avec une production de 3200 Tonnes par an. Chaque tonne produite entraînant une perte de 200 g de produit envoyé dans la Garonne, cela représente environ 640 kg de rejet par an. Depuis 2005 la nappe phréatique et la Garonne ont été surveillées tous les 6 mois. Mais ce n'est qu'en avril 2010 que la DREAL a signalé des taux importants de ce polluant dans la Garonne, conduisant à la prise d'un arrêté préfectoral vis-à-vis de la société comportant la mise en demeure de réduire ses émissions. Cependant il n'existait ni loi, ni règlement, précisant les seuils à ne pas dépasser. Après avis de l'ANSES en juillet 2011, l'ARS concernée a émis, sur demande de la DGS, des recommandations reprenant les 2 valeurs citées plus haut : restrictions d'usage en place en cas des dépassements des 4 et 15 µg/L suivant les populations sensibles, et pas de restriction pour les autres catégories.

En 2013, une plainte a été déposée à l'encontre de l'entreprise par un élu du Tarn et Garonne, maire et président d'un syndicat des eaux. Cette plainte faisait état d'un fort impact des captages du Tarn et Garonne par les activités de l'usine de Toulouse située, elle, dans le département voisin de la Haute-Garonne. Des restrictions d'usage avaient été émises par l'ARS 82 sur plusieurs captages du Tarn et Garonne, la valeur maximale relevée d'octobre à décembre 2012 étant de 6.2µg/L. Une commission mixte rassemblant entre autres l'Observatoire Régional des Déchets Industriels de Midi Pyrénées (ORDIMIP) et le Secrétariat Permanent pour la Prévention des Problèmes Industriels (SPPPI), s'est réunie le 5 juin 2013. Les travaux de cette commission ont apporté de nombreux éléments nouveaux au dossier.

C'est ainsi qu'il a pu être rappelé que la pollution avait deux origines : l'une, historique, résultant du nettoyage au jet d'eau du sous sol de l'atelier perchlorate, provoquant des infiltrations qui ont entraîné du perchlorate dans le bras inférieur de la Garonne ; pollution la plus importante car représentant 80 à 90 % du flux. Ces opérations avaient commencé en 2005 quand la dépollution du site de la SNPE (Société Nationale des Poudres et Explosifs) avait été entreprise après l'explosion de l'usine AZF. L'autre source concernait l'exploitation actuelle et les effluents de l'atelier perchlorate, soit 10 à 20 % du flux total.

Chacune de ces deux sources de pollution ont fait l'objet de traitements spécifiques. Ainsi, depuis janvier 2011, le site subit une surveillance hebdomadaire des sorties des eaux usées et de refroidissement, accompagnée d'une surveillance renforcée de la présence du perchlorate dans la Garonne. De son côté, l'industriel a procédé au confinement des eaux de refroidissement et de procédé, qui ont été mises en circuit fermé et entièrement recyclées, faisant ainsi diminuer de 60 % les rejets aqueux.

Restait le problème de la pollution historique du sous-sol pour laquelle une réflexion a conduit à mettre en place une stratégie de traitement reposant sur une étude de l'état de contamination des sols et des caractérisations hydrogéologique de la nappe alluviale. Les travaux ont commencé en 2014, le traitement devrait s'achever en avril 2016.

La communauté urbaine de Bordeaux a connu les mêmes problèmes, en juillet 2011, après la découverte, par la Direction Régionale de l'Environnement qui opérait un diagnostic environnemental, d'un taux élevé de perchlorate dans des sources de captage d'eau potable, ces taux pouvant atteindre jusqu'à 30µg/L. Ici l'alerte a été menée par les élus à la CUB d'Europe Écologie Les Verts amenant les pouvoirs publics à décider de l'arrêt de certains pompages, tandis que la CUB, en septembre, déposait une plainte contre X.. Cette pollution était ponctuelle et provenait du site d'une ancienne poudrerie (à Saint Médard en Jalles près de Bordeaux) occupée par la SNPE Matériaux Énergétiques (SME), où le perchlorate avait été utilisé pendant plus d'un siècle. L'activité de la Société Herakles sur ce site consiste à formuler le perchlorate de façon à concevoir, développer et produire des propergols solides composites. Cette activité est source de déchets contenant du perchlorate : les eaux résiduelles sont chargées en ce sel en raison des opérations de nettoyage et d'inertage sous l'eau. Les nappes phréatiques ont été gravement polluées car le perchlorate, très soluble dans l'eau, y a pénétré facilement rendant difficile ensuite toute opération de dépollution et obligeant à arrêter les pompages incriminés.

Depuis la mise en évidence du problème, la Lyonnaise des Eaux a cessé d'exploiter des captages situés dans cette zone perdant de 10 à 20 % de sa consommation quotidienne, et obligeant cette compagnie à procéder à de nouveaux captages en amont de la zone.

Reste à traiter la nappe phréatique et le sol : ce sont les mêmes techniques que celles utilisées en Haute-Garonne qui sont mises en œuvre avec pour objectif de stabiliser la concentration en perchlorate à 2.9µg/L en 2016.

On doit de citer enfin **la Région Nord-Pas-de-Calais** où des pollutions du même ordre ont été détectées dans certains captages. En effet, après les incidents bordelais, le Ministère de la Santé a mis en place une campagne nationale de mesure pour dresser un état des lieux avant fin 2012, tandis que les producteurs et distributeurs d'eau (Fédération Professionnelle des entreprises de l'eau) effectuaient des analyses sur plusieurs points de distribution. Au cours de cette campagne il a pu être décelé la présence d'ions perchlorates à des concentrations supérieures à 15µg/L dans des eaux de captage de 2 départements. À l'automne 2012, 544 communes du Nord et du Pas-de-Calais étaient concernées, abritant une population à risque de 9100 nourrissons et 4800 femmes allaitantes. En 2014 plus de 400 de ces communes étaient encore soumises à des restrictions d'usage.

En l'absence de toute industrie responsable sur site, cette pollution a été attribuée à la contamination par la persistance d'une énorme quantité de munitions tirées durant la première guerre mondiale, en particulier sur la ligne de front qui se trouvait à la limite entre la plaine des Flandre et le plateau d'Artois. Cependant aucune action n'a semble-t-il été menée pour identifier de façon définitive l'origine de la pollution. Une hypothèse alternative à la présence de cette substance dans le Nord-Pas-de-Calais suggérait l'utilisation de phosphates du Chili en tant qu'engrais, lequel a été *a priori* exclu.

De plus, un problème majeur s'est posé dans cette région. En effet, dans la mesure où les teneurs de la substance dans l'eau de boisson distribuée dans les habitations dépassaient le seuil autorisé, la région a dû procéder à une distribution d'eau en bouteilles pour les populations sensibles.

Des travaux concernant les hypothyroïdies congénitales dans cette même région, sont en cours par l'intermédiaire de l'Association pour le dépistage de cette maladie.

Enfin, compte tenu de l'hypothèse attribuant aux déchets de la 1^{ère} guerre mondiale les pollutions observées dans le Nord de la France, il resterait à étudier d'autres régions où de tels événements s'étaient produits. Il en est ainsi de la région Champagne Ardenne, dont on pouvait lire dans le journal Le Monde du 20/01/2014 : « le poison de la guerre coule toujours à Verdun ». Un site à quelques kilomètres de Verdun a « été utilisé, après l'armistice de 1918, pour neutraliser des centaines de milliers d'obus non explosés. Détonateurs dans les obus, ce sont quelque 200 000 munitions contenant du perchlorate qui y ont été traitées. Ce site est appelé « la place aux gaz » : il est très pollué et son accès est interdit depuis 2012.

Au plan biologique, les ions perchlorates sont absorbés au niveau de l'appareil digestif puis rapidement distribués dans l'organisme. De faible toxicité aiguë, on a pu observer des effets chroniques sur des rongeurs se traduisant par une augmentation du poids de la thyroïde puis, à très long terme, des tumeurs de cet organe. Mis à part le cas des sujets à risque, fœtus et nourrissons, il est peu probable que cette dernière éventualité puisse intervenir chez l'homme.

Le perchlorate d'ammonium est donc considéré comme ni cancérigène, ni mutagène, et il ne présente pas d'effet d'accumulation ; il s'élimine par l'urine. Les phénomènes d'interférence dans le processus d'incorporation de l'iode par la thyroïde sont réversibles sur l'adulte et l'enfant. Chez le nourrisson on peut craindre une influence négative sur le développement neurologique avec une baisse de la production des hormones thyroïdiennes nécessaires à ce développement.

En termes de dépistage et de prévention, le perchlorate d'ammonium est une substance dont les dangers ont été initialement minorés et dont les niveaux acceptables d'exposition ont été modifiés au cours du temps. Très soluble dans l'eau, se dissolvant très rapidement, on la retrouve après migration dans les sols dans les eaux de surface ou souterraines.

L'analyse et le dosage peuvent être menés grâce à différentes méthodes : HPLC, Spectrométrie Raman, et, surtout, par chromatographie ionique avec détection conductimétrique. Dans ce dernier cas la limite de détection peut atteindre 0.02µg/L. Une nouvelle méthode, biologique, utilisant des bactéries, pourrait être utilisée comme outil de détection précoce. Les perchlorates ne sont pas recherchés en routine par les agences régionales de santé dans le cadre du contrôle sanitaire. Leur élimination de l'eau du robinet peut être effectué par traitement à l'aide de résines échangeuses d'ions, ou par des procédés membranaires (osmose inverse nanofiltration). En réalité il n'existe pas de traitement totalement fiable ou pratique, ce qui suggère qu'il vaut mieux traiter la source de la pollution.

Réglementation

La réglementation ne prévoit pas de suivi obligatoire de l'ion perchlorate dans les eaux potables. Le perchlorate n'est pas sur la liste des substances pertinentes au titre de l'action nationale de recherche et de réduction des rejets des substances dangereuses dans l'eau. Il n'est pas non plus sur la liste des substances à rechercher dans les rejets des stations de traitement des eaux usées urbaines.

Concernée par le règlement européen REACH cette substance a été enregistrée en 2010, mais elle n'est pas mentionnée dans la liste des substances prioritaires de la Directive Cadre sur l'eau, ni dans la liste des produits chimiques prioritaires et celle des substances potentiellement préoccupantes.

Enfin, le perchlorate est classé dans la directive Européenne SEVESO, concernant la maîtrise des dangers liés aux accidents majeurs impliquant des substances dangereuses : classification 3, comburant.

Recommandations particulières

Rappelons tout d'abord que deux valeurs ont été retenues comme acceptables pour les eaux de boissons, valeurs proposées pour des populations spécifiques : nourrissons et femmes allaitantes ou enceintes (respectivement 4µg/L et 15µg/L).

L'ANSES a rédigé deux avis très documentés sur les valeurs en perchlorate à recommander dans les boissons, s'appuyant sur un argumentaire scientifique complet. Une discussion avec l'Autorité Européenne est actuellement menée sur cet avis, des incertitudes existant sur la valeur toxicologique de référence de 0.7 µg/kg pc/jour retenue par l'ANSES. Il n'existe pas de consensus pour établir l'existence d'une dose sans effet.

Par ailleurs, des études sont en cours à la recherche d'autres sources de perchlorate que l'eau. En effet, cette substance est présente, par exemple, dans l'enveloppe des céréales. Les États Unis ont, à ce titre, dosé dans leur étude de bio-surveillance, les perchlorates dans les urines, et les résultats obtenus montrent que les personnes qui s'alimentent en produits bio, ainsi que des céréales complètes, sont plus imprégnés de perchlorates que le reste de la population. Les laits infantiles 1^{er} âge et 2^{ème} âge doivent être également surveillés car des teneurs moyennes respectives de 1.8µg/L et 2.8µg/L et des teneurs maximales de 8.7µg/L et 10.2µg/L ont pu être mises en évidence. Il en est de même de la surveillance des fruits et légumes pour lesquels des campagnes de mesure sont en cours.

Enfin, compte tenu du mode d'action du perchlorate d'ammonium les effets signalés peuvent être modulés par la richesse des apports alimentaires en iode.

Références

ANSES. Présence d'ions perchlorates dans le lait infantile et dans l'eau destinée à la consommation humaine en France. *Avis du 8 avril 2014 suite à Saisine n°2011-SA-0208 et n°2011-SA-0336.* <https://www.anses.fr>

California office of Environmental Health Hazard assessment. *Report 2004.* www.oehha.org/public_info/facts/faqperchlorate.html

Commission mixte ORDIMIP/SPPI. Perchlorate en Garonne. *Rapport du 05 juin 2013.* <http://www.midi-pyrenees.developpement-durable.gouv.fr/MG/>

Europe Écologie les Verts. Eau du robinet : alerte au perchlorate d'ammonium. *Conférence de presse du 19/07/2011.* www.tunesbaby.com/dm/?X=xjqz6g

INERIS. Données technico-économiques sur les substances chimiques en France : perchlorate d'ammonium. *DRC-13-126866-06964C.* <http://rsde.ineris.fr> ou <http://www.ineris.fr/substances/fr/>

Lopez B, Brugeron A et al. Vulnérabilité des eaux souterraines de France métropolitaine vis-à-vis des ions perchlorates. *ONEMA-BRGM. Rapport final janvier 2014.* www.onema.fr

Washington DC. Perchlorate Environmental Contamination. Toxicological review and risk characterization based on emerging information. *Environmental Protection Agency 1998.* www.epa.gov/ncea/pdfs/perchlorate/final_rpt.pdf

Wolff J. Perchlorate and the thyroid gland. *Pharmalogical Review 1998 ;50:89-106*

III. Les pesticides organochlorés

Signaux émergents

Le lac Apopka, en Floride, est considéré comme un des sites préférés des alligators qui y vivent et s'y reproduisent en grand nombre. Dans les années 1980, l'observation d'une quantité anormale de décès de ces animaux commença à attirer l'attention des riverains. La diminution importante du nombre d'alligators, conséquence de ces décès, s'accompagnait aussi d'une augmentation du nombre de mâles affectés d'un micro pénis et d'anomalies des testicules. Il fallut attendre cependant le début des années 1990 pour que la communauté scientifique s'intéresse à ce phénomène.

En 1992, le Dr Louis Guillette, zoologiste de l'Université de Floride à Gainesville, préleva et analysa les œufs d'alligators provenant du lac Apopka et se livra à une comparaison avec ceux provenant du lac Woodruff, lac voisin mais apparemment non perturbé. Après éclosion des œufs, de nombreux jeunes alligators provenant des œufs du lac Apopka mouraient dans les premiers jours, tandis que ceux provenant du lac Woodruff survivaient.

Pendant une dizaine d'années environ, le Dr Guillette et son équipe étudièrent le problème qui s'accompagnait d'autres caractéristiques biologiques comme le niveau élevé d'estrogènes, ou le niveau bas de testostérone présent chez les mâles, qui était voisin du niveau normal de cette hormone chez les femelles, soit trois fois plus bas que celui, normal, des mâles du lac Woodruff !

La présence de p,p'-DDE (dichloro-diphényl-dichloro éthylène, métabolite principal du DDT), dans des œufs provenant du lac Apopka, en quantité 100 fois plus élevée que dans les œufs provenant des autres lacs, confirmait l'origine environnementale des phénomènes observés. D'ailleurs on savait qu'en 1980 le lac Apopka avait été pollué par des pesticides, DDT et DICOFOL provenant de la Tower Chemical Company proche du site étudié ; les sédiments du lac gardent encore la marque de cette pollution. Enfin, des analyses menées à la fin des années 1990 par l'équipe du Dr Guillette, montrèrent la présence de DDE en quantité 10 à 100 fois plus importante dans le sang des alligators du lac Apopka que dans celui des alligators des autres lacs de Floride.

La conclusion s'imposait : le DDE était capable d'imiter les oestrogènes, hormones femelles, tout en ayant un effet inhibiteur sur les androgènes. Cela se traduisait par des perturbations profondes des systèmes hormonaux des alligators.

Ces travaux ont été étendus ensuite à l'étude de l'influence des dérivés organochlorés chez l'homme. En particulier C. Charlier, du service de Toxicologie du CHU de Liège, a pu établir une relation entre les quantités de DDE présentes dans le sang de fillettes de diverses origines et les cas de puberté précoce observés dans cette population, suspectant ainsi fortement le rôle des pesticides organochlorés sur ces modifications de l'âge d'apparition des caractères sexuels secondaires.

Traitement de l'alerte

Les cas de puberté précoce étaient de plus en plus nombreux et apparaissaient de plus en plus tôt : l'équipe du docteur Mary Wolff de New York, vers 2010, s'est livrée à plusieurs études sur des cohortes de plus de 1100 fillettes âgées de 7 à 9 ans. Des relations entre l'âge de la puberté des jeunes filles et l'exposition à des produits chimiques ont été clairement établies. Parmi ces produits, trois familles de PE, phénols, phytoestrogènes et phtalates, détectés dans les urines, ont montré une influence sur l'apparition de la puberté. L'interdiction des pesticides chlorés explique que ceux-ci n'ont pu être détectés. Cependant d'autres travaux, notamment ceux de C. Charlier cités plus haut, montrent de telles corrélations : expositions aux pesticides organochlorés détectés dans le sang des personnes exposées et pathologies endocriniennes.

Nous assistons donc ici à l'émergence d'une affection endocrinienne qui peut avoir des origines environnementales multiples liées à des alertes différentes. Ces contaminations environnementales s'ajoutent à des effets parfois héréditaires, mais peuvent aussi être attribuées à d'autres causes : la mauvaise nutrition (rôle de la graisse), le manque d'exercice physique, l'usage de cosmétiques contenant des oestrogènes. Cette diversité d'origines constitue d'ailleurs une difficulté importante pour le suivi et le traitement des pubertés précoces.

En corollaire, concernant notamment les PE (Perturbateurs Endocriniens), la discussion scientifique se déporte actuellement vers la problématique consistant à apprécier les effets concernés. Il existe ainsi, expérimentalement, des effets précoces qui apparaissent à très faible dose et quasiment sans seuil, mais qui ne comportent pas forcément un caractère toxique ou pathologique avéré. Nombre de ces effets sans seuil sont en effet potentiellement et rapidement réversibles, n'équivalent en outre pas spécialement à une pathologie, mais entraînent toutefois une réponse adaptative « normale » de l'organisme. La question est donc actuellement posée par la communauté scientifique, consistant à se demander à partir de quel seuil alors des effets irréversibles sont déclenchés.

Références

Charlier C. Pathologies endocriniennes observées chez l'homme en rapport avec l'exposition aux pesticides organochlorés. *Ann Toxicol* 2009 ;21:113-7

Guillette L et al. Alligators and Endocrine disrupting contaminants : a current prospective. *Oxford Journals. Science and mathematics. Integrative and comparative biology* 2000 ; 40:438-52

INSERM. Croissance et puberté : évolutions séculaires, facteurs environnementaux et génétiques. *Expertise collective. Rapport 2007, pp 174.*
www.inserm.fr/content/download/7297/56190/croissance_puberte.pdf

Wolff MS et al. (Breast cancer and Environmental research centers). Investigations of relationship between urinary biomarkers of phytoestrogens, phtalates and phenols and pubertal stages in girls. *Environ Health Perspect* 2010 ;118:1039-46

Un exemple de pesticide organochloré : le chlordécone (ou képone)

Le chlordécone, pesticide organochloré, est un produit antiparasitaire longtemps utilisé en Martinique et Guadeloupe pour lutter contre le **charançon du bananier**. De structure chimique non classique (famille des bis-homocubanes à squelette cubique déformé), c'est une substance très stable, non biodégradable : c'est à ce titre un **polluant organique persistant (POP)** et s'accumulant dans l'organisme. Détectée dans les sols, la molécule est susceptible de contaminer des espèces végétales ou animales et se retrouve aussi dans les nappes d'eau souterraines.

Les premiers cas de toxicité du chlordécone ont été détectés en 1975, à l'usine d'Hoppewell en Virginie où ce produit était fabriqué. Dans cette usine des dizaines d'ouvriers, ont été victimes de graves intoxications, en même temps que des riverains (en raison de la pollution des eaux). Les observations comportaient des atteintes neurologiques (tremblements, nervosité, maux de tête, etc.), des perturbations du système hormonal et de l'appareil reproductif. **Des essais sur animaux** ont montré également un effet cancérigène, ce qui justifia, en 1979, sa classification, par le Centre International de Recherche sur le cancer de l'Organisation Mondiale de la Santé, parmi les produits potentiellement cancérigènes. Dès 1976, les États Unis ont interdit ce pesticide tandis qu'en France, malgré la position de la Commission des Toxiques qui avait refusé de l'homologuer par deux fois dans les années 1970, le Ministre de l'Agriculture, arguant du fait qu'il était le seul produit actif contre le charançon, l'autorisa pour une durée d'un an. Cette décision s'appuyait aussi sur l'intérêt économique de la banane pour la Guadeloupe et la Martinique : ce marché se trouvant confronté à une forte concurrence. Cette autorisation fut prolongée, dissimulée en 1981 par la mise sur le marché du chlordécone homologue sous un autre nom (Curlong). Il fallut attendre 1990 pour que l'interdiction fut prononcée pour la Métropole, et 1993 seulement pour qu'elle soit appliquée aux Antilles françaises.

Et pourtant, deux rapports établis par des scientifiques français, Snegaroff (INRA) en 1977 et Kermarrec en 1979-1980, avaient dénoncé bien antérieurement le risque lié à l'utilisation du chlordécone produit persistant et s'accumulant dans les organismes.

À cela s'ajoutèrent entre autres :

- en 1999-2000, la mise en évidence du chlordécone dans des captages d'eau en Martinique et Guadeloupe, avec des concentrations pouvant atteindre 10 microgrammes par litre, soit au moins cent fois supérieures à ce qui est la norme pour les pesticides : la concentration moyenne annuelle de chaque pesticide analysée doit être inférieure à 0,1µg/L sauf pour 4 substances (aldrine, dieldrine, heptachlore et heptachlore époxyde) ;
- en 2002, la découverte par le service des douanes de Dunkerque d'une pollution par le chlordécone d'une cargaison de patates douces en provenance de la Martinique.

Ces observations révélèrent la pollution des eaux de surface (solubilité du chlordécone dans l'eau : 1 à 2 mg/L) et l'accumulation dans les sols, contaminant ainsi les tubercules et les racines. Compte tenu de ces propriétés et du stockage possible dans les graisses, tous les écosystèmes furent contaminés : bovins, poissons, crustacés etc...soit toute la chaîne alimentaire ;

- en 2005, un rapport parlementaire a fait le point sur l'historique et insisté sur la dangerosité de l'utilisation de ce pesticide ;
- en 2009 fut imposé l'arrêt de la pêche de quelques espèces de poissons et langoustes..... mais ce n'est qu'en 2013 que les pêcheurs antillais ont fait l'objet d'un suivi sanitaire.

Les conséquences d'une exposition de la population pendant plus de 20 ans sont les suivantes :

- Chez plus de 20 % de la population des Antilles françaises on constate des concentrations sanguines supérieures à 1mg/L, alors que les mesures effectuées à Hoppewell en Virginie en 1975 montraient que pour les personnes asymptomatiques les concentrations moyennes mesurées étaient de 0,6mg/L. Une autre source (Guzelian, 1982) montre que le seuil associé à une absence d'effets indésirables est compris entre 0,2 et 0,5 mg/L.
- Corrélativement on constate un taux de cancer de la prostate parmi les plus élevés au monde. Au Centre Hospitalier de Pointe à Pitre une étude menée par Luc Multigner et Pascal Blanchet, a conclu, en 2010, que « parmi les hommes âgés entre 45 et 75 ans, 22 % des individus les plus imprégnés en chlordécone présentent un risque augmenté de 77 % de survenue du cancer de la prostate ». De même, « 15,6 % des individus âgés plus de 16 ans sont dans des situations dites « à risque » en raison d'un dépassement de la Valeur de Référence Toxicologique. L'InVS a noté, quant à lui, une incidence accrue statistiquement significative du myélome multiple chez les adultes résidant dans une zone où le chlordécone a été le plus utilisé et est toujours présent dans les sols.
- Dans la petite enfance, le chlordécone provoquerait des retards de développement chez les nourrissons, liés à la contamination de leur mère au cours de la grossesse (étude TIMOUN, relative à l'impact du chlordécone sur le développement des nourrissons, 2012). Le 8 janvier 2014 un article paru dans *l'American Journal of Epidemiology* rapportait que l'exposition au chlordécone augmentait le risque de naissances prématurées.

Depuis l'interdiction de ce produit dans les Antilles françaises en 1993, les conséquences de la pollution sont liées à sa persistance dans les eaux de bassin et les cultures sur sols contaminés. Compte- tenu de la grande quantité de chlordécone utilisée jusqu'en 1993 (1250 tonnes d'après le BRGM), certains experts estiment que cette pollution devrait persister pendant plusieurs dizaines de siècles !

Deux règlements européens (n° 149/2008 du 29 janvier 2008 et n° 839/2008 du 31 juillet 2008) fixent les teneurs maximales en chlordécone dans les produits végétaux et animaux, suivant les cas, à 0,01 et 0,02 mg/L.

Plusieurs plans d'action nationaux ont été mis en œuvre pour lutter contre cette pollution. Le plan 2011-2013, dont le montant financier s'élève à plus de 33 millions d'euros, s'organise autour de quatre objectifs :

- 1 - Renforcer la connaissance des milieux.
- 2 - Réduire l'exposition et mieux connaître les effets sur la santé.
- 3- Assurer une alimentation saine aux Antilles françaises en pratiquant une bonne traçabilité des produits et une bonne gestion des milieux contaminés.
- 4 - Améliorer la communication et piloter le plan.

Cela doit se traduire de manière concrète par :

- * des traitements de l'eau pour doser et éliminer les pesticides,
- * des pratiques agricoles englobant la sélection de plantes issues de mutagenèse ou de sélection traditionnelle, mais aussi en pratiquant leur sélection en tenant compte du degré de contamination des sols et des plantes elles-mêmes ; la lutte biologique contre les charançons est également fortement encouragée.
- * la surveillance des productions végétales qui doivent respecter les seuils fixés de teneur en chlordécone ;
- * la définition, pour les produits commercialisés, d'un seuil maximum de consommation, les produits étant conformes au regard d'une LMR fixée à 20µg/kg de poids frais ;
- * la veille au respect des arrêtés et à la limitation de la consommation pour certains produits de la pêche et les légumes racines non commercialisés ;
- * l'autorisation de la culture des légumes racines seulement sur des sols où la concentration en chlordécone est inférieure à 0,1mg/kg de sol sec ; une intéressante étude vise à utiliser les abeilles comme indicateur de la présence de chlordécone dans les milieux martiniquais. Ces insectes peuvent être utilisés pour caractériser le niveau de contamination de l'environnement à partir de l'analyse des substances récoltées par les butineuses.
- * l'assurance d'un suivi médical de la population et la pratique d'études épidémiologiques observationnelles, plus particulièrement pour la surveillance d'un ou plusieurs groupes d'âge caractérisés par une forte consommation de bananes ti-nain, de fruits type corossol et de concombres ;

* la pratique d'analyses toxicologiques des aliments et des produits de la mer, etc.

Pour terminer citons l'étude Kannari conduite en partenariat avec l'InVS, dont la CIRE Antilles-Guyane, les ARS et les Observatoires régionaux de santé (ORS), et à laquelle participe l'ANSES via l'Observatoire des résidus de pesticides (ORP). Cette étude a pour objectif d'actualiser les connaissances sur les comportements alimentaires des populations antillaises afin de mesurer l'impact des mesures de gestion prises depuis le premier plan chlordécone et de faire des recommandations. La population des auto-consommateurs de poissons fera l'objet d'une étude spécifique. Les résultats de cette étude, lancée en 2011, sont attendus début 2016.

Conclusion

Sur le chef d'accusation de « mise en danger de la vie d'autrui et administration de substances nuisibles », l'Union Régionale des consommateurs de la Guadeloupe et l'Union des Producteurs de la Guadeloupe ont déposé en 2006 une plainte contre X à laquelle se sont associées par la suite des associations martiniquaises puis la Confédération paysanne.

Si les problèmes de pollution sont bien connus des scientifiques, et cela depuis longtemps, de même que les responsabilités quant aux conséquences sanitaires, lorsqu'on demande l'avis des experts sur les liens pouvant exister entre l'exposition au chlordécone et l'émergence de pathologies, leur opinion est plus mitigée.

On note ainsi que :

- dans l'expertise réalisée en février 2013 par Jean- François Narbonne et Luc Multigner, il est noté « **une relation très plausible** entre contamination et augmentation du risque de développer un cancer de la prostate, mais elle ne peut formellement s'assimiler à un lien causal » ;
- dans l'étude TIMOUN sur les retards éventuels de développement chez les enfants de 7 à 8 mois, on exprime une conclusion analogue ;
- dans une étude sur la fertilité masculine conduite par l'INSERM U625 auprès d'hommes adultes résidant en Guadeloupe, aucune association significative entre les niveaux de chlordécone sanguins dans cette population et les paramètres spermatiques ou hormonaux définissant la fertilité, n'a pu être mise en évidence. Par contre, des modifications de ces paramètres ont été détectées chez les ouvriers de l'usine de Hopewell victimes d'une intoxication au chlordécone, mais à des concentrations sanguines supérieures à 1 µg/mL. Dans l'étude de l'INSERM mentionnée précédemment, le taux sanguin le plus élevé mesuré était de 0,1 µg/mL ;
- dans une revue de *Ndong et al (Bull.cancer, 2009)*, concernant des études épidémiologiques sur le lien entre pesticides et cancer de la prostate, il est fait état de la complexité des méthodes qu'il serait nécessaire d'utiliser pour pouvoir répondre de façon rigoureuse à toutes les questions posées !

En clair : **responsabilité : OUI !** Mais il est difficile d'accuser qui que ce soit si un lien de causalité n'est pas clairement établi ! Si cela était le cas, on conçoit que cela entraînerait des demandes d'indemnisation financière de niveau très élevé difficile à satisfaire, en raison de la multitude de traitements médicaux à mettre en œuvre, de l'extrême étendue de sols à décontaminer (des milliers d'hectares) et du reclassement nécessaire des professionnels concernés.

Références

Joly P-B. La saga du chlordécone aux Antilles françaises. Reconstruction chronologique 1968-2008. *Rapport INRA/SenS et IFRIS juillet 2010*

Multigner L, Ndong JR, Giusti A, Romana M, Delacroix-Maillard H, Cordier S, Jégou B, Thome JP, Blanchet P. Chlordecone Exposure and Risk of Prostate Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2009 ;27:2153 / 2010 ;10:1200 (Etude issue d'un programme de recherche français *Karuprostate*)

Guzelian PS. Comparative toxicology of chlordécone (Képone) in humans and experimental animals. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1982 ; 22 : 89-113

Assemblée Nationale, Séance sur l'utilisation du chlordécone et des autres pesticides dans l'agriculture martiniquaise et guadeloupéenne. *Séance du 30 juin 2005*

Observatoire des résidus pesticides. Plan d'action 2011-2013 contre la pollution par le chlordécone en Guadeloupe et Martinique. <http://www.observatoire-pesticides.gouv.fr/index.php?pageind=748>

Ndong JR, Blanchet P, Multigner L. Pesticides et cancer de la prostate : données épidémiologiques. *Bull Cancer* 2009 ;96:171-80

Chlordecone aux Antilles : bilan actualisé des risques sanitaires. Numéro thématique. *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire* 2011 ;3-4-5 (8 février 2011)

Dallaire R *et al.* Cognitive, visual and motor development of 7-month-old Guadeloupe infants exposed to chlordecone. *Environmental Research* 2012;118:79-85

Kadhel P, Monfort Ch, Costet N, Rouget F, Thome JP, Multigner L, Cordier S. Chlordecone exposure, length of gestation and risk of preterm birth. *American Journal of Epidemiology* 2014; 179:536-44. Doi : 10.1093/aje/kwt 313

Etude TIMOUN : recherche biomédicale menée conjointement par l'unité 1085 de l'INSERM et les services de gynécologie-obstétrique et de pédiatrie du CHU de Pointe à Pitre. Les résultats de l'étude Timoun commencée en 2005 sur une cohorte de 1042 couples mère-enfants, et concernant l'impact du chlordécone sur le développement des nourrissons, sont publiés progressivement (Ex : Réf. Dallaire et Kadhel)

AFFECTIONS NEUROLOGIQUES

Pesticides et maladie de Parkinson : signaux émergents

Un récent article (Wolff LK) de la revue « Chemical and Engineering News » (C&EN) rapporte l'historique des événements qui ont amené les scientifiques à établir un lien entre l'usage de certains pesticides et des cas d'apparition suspecte de la maladie de Parkinson. Cet historique illustre parfaitement le parcours des travaux initialement engagés à partir d'observations éloignées (en apparence) du domaine d'investigation final, et qui conduisent *in fine* à des conclusions importantes au plan santé-environnement.

C'est d'abord le cas isolé, observé en 1976, d'un étudiant de l'Université du Maryland, qui avait consommé des drogues contenant des impuretés et qui présentait les mêmes symptômes que ceux de la maladie de Parkinson. Quelques années plus tard, en 1982, 6 cas du même ordre ont été signalés en Californie, dont celui d'un détenu qui, du jour au lendemain, avait présenté des symptômes analogues. Les mêmes symptômes ayant affecté aussi son amie, il était difficile, aux médecins et scientifiques, d'admettre une attaque aussi rapide de la maladie ainsi qu'une transmission entre humains d'une affection connue comme non contagieuse (Langston JW et al.). Le traitement classique de la maladie de Parkinson (utilisation de la L-Dopa) se révéla efficace dans tous les cas, confirmant ainsi la nature de l'affection. Restait alors à rechercher, dans ce cas d'espèce, son origine.

La plupart des patients avaient en commun la consommation d'une drogue, substitut de l'héroïne : la MPPP, substance dérivée d'un analgésique, le Démérol®. La préparation de cette substance médicamenteuse est laborieuse, aussi pour en accélérer le processus les chimistes pratiquaient un chauffage, en l'occurrence exagéré, du milieu réactionnel. Dès lors la MPPP se transformait en un autre produit, la MPTP, à l'origine des problèmes pathologiques en raison de la formation d'un métabolite, le MPP+ caractérisé en 1984 (Chiba K et al.). Le MPP+ était déjà connu et commercialisé comme herbicide sous le nom de Cyperquat®! Le lien entre les observations des scientifiques californiens et l'éventualité de l'apparition de la maladie de Parkinson commençait à s'étendre aux pesticides, susceptibles donc d'être responsables de l'apparition des symptômes.

C'est au Canada que se situe alors, au milieu des années 1980, la suite de l'histoire. En effet l'une des premières études reconnaissant des pesticides comme responsables de l'apparition de la maladie de Parkinson a été publiée en 1986 à partir d'observations de patients, jeunes, vivant dans la province du Saskatchewan (Rajput AH et al.). Ceux-ci avaient passé leur existence en milieu rural où ils avaient pu être exposés à des pesticides divers, et conduits à absorber de l'eau provenant de puits contaminés.

Cette publication allait motiver, dans les années 1990, de nombreuses études épidémiologiques dont les conclusions étaient parfois contradictoires allant de l'absence d'effet des pesticides jusqu'à des atteintes 2 fois plus fréquentes chez les agriculteurs exposés à ces substances.

Plus récemment, en 2011, de nouveaux travaux à partir de population allant jusqu'à plusieurs centaines d'individus exposés à deux pesticides, la roténone (de structure très différente de celle du MPP+) et le paraquat (voisin structuralement du MPP+), ont montré le rôle délétère joué par ces composés, seuls ou en association avec d'autres pesticides, rôle se traduisant par des fréquences d'apparition de la maladie de Parkinson multipliées par 2 à 3 (Betarbet R et al.).

Ces résultats ont été critiqués par des industriels et même des neurologues qui observaient que la majorité des personnes travaillant avec des pesticides n'est pas atteinte par la maladie de Parkinson. Donc, comme il est devenu habituel en ces circonstances, des facteurs de prédisposition, notamment génétiques, ont été recherchés.

Il a ainsi été mis en évidence, en 2012, une mutation d'un gène codant pour la glutathion-S-transférase T1 conduisant, dans le cas d'une exposition au paraquat, à une probabilité de contracter la maladie de Parkinson 11 fois plus importante qu'en l'absence de cette mutation (Goldman SM et al.).

Il en est de même, qualitativement, pour une mutation affectant la biosynthèse de la glycoprotéine-P, assurant les transports de substances à travers les membranes. Des interactions fortes ont été mises en évidence entre cette macromolécule et de nombreux pesticides, interaction conduisant parfois à l'apparition des symptômes de la maladie de Parkinson. Ainsi, en France, il avait été montré en 2010, que des agriculteurs porteurs d'une mutation du gène codant pour la glycoprotéine-P ont, lorsqu'ils sont exposés à des pesticides organochlorés, une probabilité de développer cette affection 3 à 7 fois plus importante que les agriculteurs exposés indemnes de cette mutation (Dutheil F et al.).

Traitement de l'alerte

Le trajet a été long jusqu'au lancement de l'alerte.

Quoi qu'il en soit le lien entre des pesticides et la maladie de Parkinson a été clairement mis en évidence à la suite d'alertes débutant par des observations à partir de substances qui étaient reconnues simplement comme des substituts d'opioïdes. Un effet positif des travaux qui ont conduit à ces conclusions a été la mise au point d'un modèle animal d'étude du mécanisme de la maladie qui a amené les chercheurs à découvrir un processus par lequel on observe une accumulation localisée du fer chez les malades, piste éventuelle d'un nouveau traitement (INSERM. Expertise collective).

Enfin cette relation s'est traduite par l'ouverture d'un nouveau tableau parmi les Maladies Professionnelles.

Références

Betarbet R, Sherer TB, Mc Kenzie G, Garcia-Osuna M, Panov AV, Greenamyre JT. Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease. *Nature NeuroScience* 2000;3:1301-6

Chiba K, Trevor A, Castagnoli JrN. Metabolism of the neurotoxic amine, MPTP, by brain Monoamine Oxydase. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1984;120:574-8

Dutheil F, Beaune Ph, Tzourio C, Lorient MA, Elbaz A. Interaction between ABCB1 and professional exposure to organochlorine insecticides in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2010;67:739-45

Goldman SM *et al.* Genetic modification of the association of paraquat and Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2012 ;27:1652-8

INSERM. Pesticides : effets sur la santé. *Expertise collective. Synthèse et recommandations 2013.* www.ineris.fr

Langston JW, Ballard P, Tetrad JW, Irwin I. Chronic Parkinsonism in human due to a product of meperidine analog synthesis. *Science* 1983;219:979-80

Rajput AH, Uitti RJ, Stern W, Laverty W. Early onset of Parkinson's disease in Saskatchewan. Environmental considerations for etiology. *Can J Neurol Sci* 1986;13:312-6

Wolf LK. The Pesticide connection. *C&EN*, 2013 ;91:11-5

AGREGATS DE MALADIES NON INFECTIEUSES

Bilan dix ans après la publication des guides méthodologiques par l'InVS

Le signalement d'agrégats de maladies non infectieuses (cancers de l'adulte ou de l'enfant, maladies neurodégénératives, etc.) **constitue un événement relativement fréquent dans le domaine santé et environnement.**

Les « déclarants » peuvent être des citoyens, à titre individuel ou rassemblés en association, des acteurs de la prise en charge médicale (médecins, pharmaciens, professions paramédicales, ...), des élus locaux, etc.

Ces signalements d'agrégats peuvent intervenir en milieu professionnel (signalement d'un regroupement de cas au sein d'une entreprise), au sein d'une collectivité (établissements d'enseignement notamment), ou être définis par la zone géographique au sein de laquelle les cas rapportés sont domiciliés.

Le signalement de ces regroupements de cas peut s'accompagner, de la part du déclarant, de l'indication de la suspicion du rôle causal d'un ou plusieurs facteurs de risques environnementaux dans la survenue des pathologies signalées.

L'Institut de veille sanitaire (InVS), confronté à ces signaux depuis sa création, a développé des guides méthodologiques détaillant les modalités de leur traitement :

- Guide méthodologique pour l'évaluation et la prise en charge des agrégats spatio-temporels de maladies non infectieuses, 2004, Institut de veille sanitaire (InVS). Saint-Maurice (France). Ce guide s'applique aux signalements ne survenant pas en milieu professionnel.
- Surveillance épidémiologique de la mortalité et investigation d'agrégats spatio-temporels en entreprise, 2004, Institut de veille sanitaire (InVS). Saint-Maurice (France).

Ces méthodes ont été éprouvées en pratique depuis 10 ans dans le cadre de nombreuses investigations.

Pour ce qui concerne spécifiquement les signalements ne survenant pas en milieu professionnel, certaines investigations ont donné lieu à la publication de rapports détaillés, et pour la totalité à la restitution des résultats aux « signalants » ainsi qu'aux autorités (nationale et locales) de santé (DGS, DRASS puis ARS, services communaux d'hygiène, etc.). Une liste (non exhaustive) de rapports d'investigations est citée en fin de chapitre.

Dès la réception du signal, une démarche « pas à pas » scientifiquement argumentée est mise en œuvre et décrite dans le schéma ci-après.

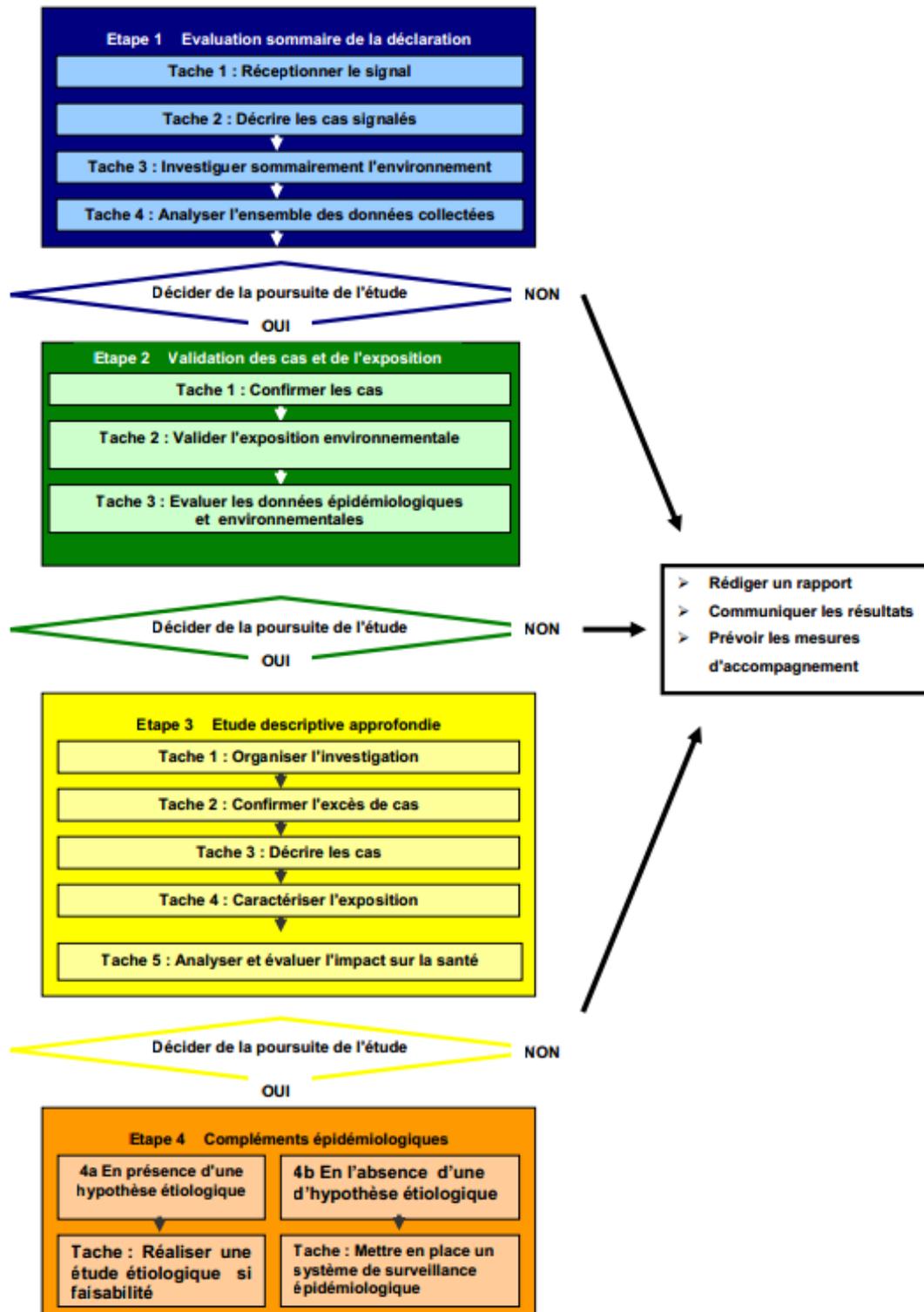


Schéma 2 : Schéma général du protocole d’investigation d’un agrégat spatio-temporel (source Guide méthodologique pour l’évaluation et la prise en charge des agrégats spatio-temporels de maladies non infectieuses, 2004, InVS)

La revue de la littérature effectuée lors de l'élaboration du guide méthodologique de l'InVS indiquait que « globalement les investigations d'agrégats ayant débouché sur des conclusions claires et non contestables, mettant en évidence le rôle possible d'un agent extérieur, sont extrêmement rares ». Cette affirmation n'est pas remise en cause par les investigations menées par l'InVS au cours des 10 années écoulées depuis la publication du guide. Parmi les investigations ne relevant pas du milieu professionnel, aucune n'a abouti à la mise en évidence du rôle d'un agent extérieur qui aurait été ignoré antérieurement à l'investigation.

Sélection de rapports d'investigations de signalements d'agrégats de maladies non infectieuses ne survenant pas en milieu professionnel, publiés par l'InVS au cours des 10 dernières années (par ordre chronologique décroissant)

Terrien E, Tillier C. Investigation d'une suspicion d'agrégat de tumeurs cérébrales cancéreuses chez des enfants à Pouilley-les-Vignes (25). *Institut de veille sanitaire-17. 2013. Saint-Maurice*

Raguenaud ME, Castor C. Évaluation d'un signalement de quatre cas de cancer suspects d'être en lien avec la prise "d'anabolisants", Dordogne, mars 2012. *Institut de veille sanitaire-15. 2012. Saint-Maurice*

Raguet S, Villier F, Goetz C, Meffre C. Analyse d'un agrégat de leucémies à Amnéville (Moselle) de 2008 à 2010. Rapport d'investigation, décembre 2011. *Institut de veille sanitaire-65. 2012. Saint-Maurice*

Tilmont B, Merlin B, Ndiaye B, de Baudouin C. Investigation d'une suspicion d'agrégat d'hémopathies malignes et de lymphomes à Aniche (Nord). 1984-2006. *Institut de veille sanitaire-43. 2010. Saint-Maurice*

Mathieu A, Bello PY, Savy A. Investigation d'une suspicion d'agrégat de cancers à Draveil (Essonne). *Institut de veille sanitaire-12. 2009. Saint-Maurice*

Gagniere B. Investigation d'un signalement sur un excès d'hépatoblastomes. *Institut de veille sanitaire-10. 2007. Saint-Maurice*

CIRE Île-de-France Champagne-Ardenne. Investigation d'un signalement d'agrégat de cancers de l'enfant à Mareil Marly (78). Novembre 2005. *Institut de veille sanitaire-4. 2005. Saint-Maurice*

Gagniere B, Coz JM, Guillois, Becel Y, Hubert B. Investigation d'une suspicion d'agrégat de leucémies autour de Saint-Philbert en Mauges (Maine-et-Loire). *Institut de veille sanitaire-27. 2005. Saint-Maurice*

Mandereau Bruno L. Suspicion de cas groupés de cancers parmi les résidents d'un lotissement à Bures sur Yvette (91). Rapport de fin d'investigation. *Institut de veille sanitaire-2. 2005. Saint-Maurice*

Dejour, Salamanca D, Tillaut H, Gomes Do Esperito, Santo E, Garcia S, Creteur X, Cuenot M P, Chappert JL. Investigation du signalement d'un agrégat de pathologies diverses à Saint-Cyr-l'École Département des Yvelines (78). Octobre 2004. *Institut de veille sanitaire-42. 2004. Saint-Maurice*

RECOMMANDATIONS GENERALES

- **Un débat épistémologique**, explicatif, est à mettre en place entre ce qui relève des conclusions des études toxicologiques et éco-toxicologiques d'une part, et de celles des études épidémiologiques d'autre part. **Il en va de la compréhension des citoyens pour les positions adoptées** concernant :

1/ le caractère considéré effectivement comme émergent ou non d'un signal,

2/ sa qualification en alerte,

3/ les décisions qui seront prises en termes de prévention ou de précaution.

- Dans la Stratégie Nationale Perturbateurs Endocriniens (SNPE), il est envisagé **une plate-forme nationale pour « prévalider », autrement dit garantir, la qualité d'essais en toxicologie**, avant l'issue du processus actuel, long, de validation, passant par l'OCDE. Il est nécessaire que cette plate-forme soit installée et mise en œuvre dans les meilleurs délais.

- Concernant la collaboration des instances en place pour le futur, le besoin se fait sentir de **rapprocher des cultures de risque actuellement bien développées**, telles que celles de la microbiologie et de l'industrie. En l'occurrence, cette dernière est très centrée, pour ce qui est de l'impact vis-à-vis des riverains et de l'environnement, sur les « substances chimiques ». (Ainsi, dans le cas présenté de l'épidémie de légionellose, l'élargissement de l'expertise, en termes de disciplines et de métiers, a bien montré le bénéfice que l'on pouvait tirer de la conjugaison entre, d'une part le regard « technique et sciences de l'environnement », d'autre part celui bactériologique et médical).

- Pour le traitement des signalements en santé et environnement, il est demandé de développer des méthodes rigoureuses et standardisées afin de **garantir l'équité de traitement des signaux**, dans le temps et sur le territoire.

- Il est nécessaire d'assurer **un traitement coût-efficacité réellement efficient des signaux**, c'est-à-dire ne pas ignorer un signal susceptible d'être le révélateur d'une menace pour la santé publique, mais proportionner les moyens d'investigation engagés. Cela conduit à prévoir régulièrement **des « étapes clés »**, au cours desquelles les suites à donner seront réévaluées, le cas échéant, en fonction des connaissances acquises au cours des phases initiales d'investigation.

- Les futures campagnes de santé publique concernant les signaux émergents en matière de santé et environnement, et les mesures de prévention et de précaution qui en découleront, devront être accompagnées, pour être comprises et efficaces, par des **programmes d'information et d'éducation de la population**, au niveau national et local, à l'aide d'outils médiatiques adaptés.

GLOSSAIRE DES ACRONYMES UTILISÉS

AFSSA : Agence française de sécurité sanitaire des aliments
 ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
 ARS : Agence régionale de santé
 BEH : Bulletin épidémiologique hebdomadaire
 BPA : bisphénol A
 BPL : bonnes pratiques de laboratoire
 BRGM : Bureau de recherche géologique et minière
 CNDA : Commission nationale de la déontologie et des alertes
 CHU : Centre hospitalier universitaire
 CIRE : Cellule interrégionale d'épidémiologie
 CLIC : Comité local d'information et de concertation
 CPP : Comité de la prévention et de la précaution
 CSHPF : Conseil supérieur d'hygiène publique de France
 CUB : Communauté urbaine de Bordeaux
 DASS : Direction des affaires sanitaires et sociales
 DDAS : Direction départementale des affaires sanitaires et sociales
 DDE : dichloro-diphényl-éthylène
 DGS : Direction générale de la santé
 DGPR : Direction générale de la prévention des risques
 DRASS : Direction régionale des affaires sanitaires et sociales
 DRIRE : Direction régionale de l'industrie, de la recherche et de l'environnement
 EDF : Électricité de France
 EEA/AEE : European environment agency/Agence européenne de l'environnement
 EFSA / AESA : European food safety authority/Autorité européenne de sécurité des aliments
 EPA: Environmental protection agency
 HPLC: high performance liquid chromatography
 INERIS : Institut national de l'environnement industriel et des risques
 INRA : Institut national de la recherche agronomique
 INSERM : Institut national de la santé et de la recherche médicale
 InVS : Institut national de veille sanitaire
 LMR : limite maximale de résidus
 MEDDE : Ministère de l'Écologie du Développement durable et de l'Énergie
 MPP +: 1-méthyl-4-phényl pyridinium
 NIEHS: National institute of environmental health sciences
 NTP : National toxicology program
 OCDE : Organisation de coopération et de développement économiques
 OMS : Organisation mondiale de la santé
 ONG : organisation non gouvernementale
 ORDIMIP : Observatoire régional des déchets industriels de Midi Pyrénées
 ORP : Observatoire des résidus de pesticides
 ORS : Observatoire régional de santé
 PE : perturbateurs endocriniens
 RBMA-SMA: Relative binding affinity-serum modified access
 REACH: Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals
 SNPE/ SME : Société nationale des poudres et des explosifs /SNPE matériaux énergétiques
 SPPPI : Secrétariat permanent pour la prévention des problèmes industriels
 UFC : unité formant colonies
 VTR : valeur toxicologique de référence

Signal émergent, alerte et prise de décision en santé et environnement

Position du CPP et étude de cas

Le CPP et ses missions

Créé par arrêté ministériel le 30 juillet 1996, le Comité de la Prévention et de la Précaution (CPP) fait partie de la liste des commissions administratives du ministère qui ont été prorogées pour une durée de cinq ans par le décret n° 2015-62 du 5 juin 2015. Il est ainsi un des organismes de conseil placé auprès du ministère.

Présidé par le Professeur Alain Grimfeld, il est composé d'une vingtaine de personnalités scientifiques reconnues pour leurs compétences dans les domaines les plus divers de l'environnement et de la santé. Cette composition illustre une volonté d'interdisciplinarité et de liaison active entre la recherche et la société civile.

Les travaux du CPP permettent de développer une expertise indépendante, en appui aux politiques publiques. Ce comité a une triple mission :

- contribuer à mieux fonder les politiques du ministère sur les principes de précaution et de prévention,
- exercer une fonction de veille, d'alerte et d'expertise pour les problèmes de santé liés aux perturbations de l'environnement,
- faire le lien entre, d'une part, les actions de recherche et les connaissances scientifiques et, d'autre part, l'action réglementaire,
- formuler des avis, soit à la demande du ministre, soit par auto-saisine.

L'animation du CPP et son secrétariat scientifique sont assurés par le service de la recherche de la direction de la recherche et de l'innovation du commissariat général au développement durable. Depuis sa séance inaugurale du 5 septembre 1996, le CPP émet des avis, soit à la demande du Ministre, soit par auto-saisine. Il se réunit en séance plénière tous les mois

Pour tout contact :

Secrétariat Scientifique du Comité de la Prévention et de la Précaution
Ministère de l'Écologie, du Développement durable et de l'Énergie
Commissariat général au Développement durable
Direction de la Recherche et de l'Innovation
Service de la Recherche
92055 La Défense Cedex
dominique.thierry1@developpement-durable.gouv.fr

Information : <http://www.developpement-durable.gouv.fr>

