

TOXIQUE ?

FRANCELYNE MARANO
ROBERT BAROUKI
DENIS ZMIROU

TOXIQUE ?

Santé et environnement :
de l'alerte à la décision

Préface de Philippe Kourilsky

BUCHET • CHASTEL

© Libella, Paris, 2015.
ISBN : 978-2-283-02793-6

« Chacun a le droit de vivre dans un environnement
équilibré et respectueux de la santé. »

Charte de l'environnement, 2004

SOMMAIRE

Préface	11
PRÉAMBULE	17
I. L'HOMME ET SON ENVIRONNEMENT : UNE LONGUE HISTOIRE	25
II. QUALITÉ DES MILIEUX DE VIE, SANTÉ HUMAINE	63
III. IMPACTS SANITAIRES ET MÉCANISMES D'ACTION DES POLLUANTS ...	109
IV. DES RISQUES AUX CHOIX	143
CONCLUSION	185
Bibliographie	191
Index	197

PRÉFACE

Le rapport entre la santé et l'environnement soulève des questions cruciales, d'ordre scientifique mais aussi politique. C'est qu'il faut tout à la fois savoir et agir. L'acquisition de connaissances scientifiques est indispensable pour établir si un produit présente des risques, ou si une situation est dangereuse ou potentiellement telle. Mais lorsque l'on sait (ou que l'on croit savoir), il faut agir, parfois en situation d'incertitude, rendre des arbitrages et prendre des décisions souvent difficiles. Cela relève de la déontologie des personnes, mais échoit souvent à la puissance publique, relayée par des instances nationales ou internationales. Voilà à quoi ce livre est, dans son ensemble, consacré.

Pour commencer, j'évoquerai quelques questions qui touchent à la *science*. L'écologie scientifique est une science jeune, et sa composante sanitaire l'est tout autant. La conscience du rapport de l'homme à son environnement, et de l'impact de celui-ci sur sa santé, est évidemment ancienne. Ce qui est plus récent, c'est l'objectivation de l'ampleur des dégradations et des pollutions que l'homme inflige à son propre environnement, et de leur impact délétère sur sa santé. Les approches scientifiques modernes reposent notamment sur un recueil de données environnementales, une somme de données médicales et la mise en relation des unes avec les autres, ce qui appelle plusieurs remarques.

Tout d'abord, notons que, tant du côté environnemental que du côté médical, le volume des données utiles et exploitables

TOXIQUE ?

s'accroît de façon très rapide. Dans le vocabulaire contemporain, nous sommes entrés dans l'ère des données massives (« big data »). Cela est lié aux remarquables progrès de l'instrumentation et de l'informatique, qui permettent, dans de nombreux domaines, l'acquisition massive de données en parallèle. Côté médical, le séquençage des génomes humains est emblématique de cette évolution, qui ouvre la voie à une approche totalement renouvelée de la génotoxicité. Mais la production d'images (par IRM par exemple) se développe à un rythme tout aussi impressionnant. Côté environnement, il en va de même, avec la description et l'analyse d'écosystèmes variés. Cette accélération dans l'acquisition des données engendre des recherches de plus en plus marquées par les systèmes complexes. L'appréhension de la complexité requiert des modélisations de plus en plus sophistiquées. Cela vaut dans le domaine biologique et médical comme dans celui de l'environnement, ainsi que pour l'étude des écosystèmes dans lesquels l'homme est inclus.

Jusqu'à présent, la mise en relation de ces deux mondes de données relève largement de l'épidémiologie. La manipulation et l'interprétation des données statistiques exigent la rigueur que l'on connaît. Probabilités, seuils et intervalles de confiance sont des notions parfois mal comprises du public. Des corrélations probables ne sont pas forcément certaines. Un niveau de professionnalisme élevé est donc nécessaire. De plus, il faut souligner qu'un véritable « théorème d'incertitude » s'installe dès que l'on veut établir une corrélation entre un phénomène observé (par exemple, une maladie cardio-vasculaire) et un nombre trop élevé de paramètres environnementaux (climat, nutrition, caractéristiques de l'écosystème ambiant liées à la pollution de l'air par les automobiles et les usines, etc.). Point n'est besoin d'être expert en mathématiques pour comprendre que la multiplication des entrées accroît l'incertitude des corrélations au point de vider l'approche de tout sens.

PRÉFACE

Des failles méthodologiques peuvent avoir de graves conséquences et dicter des interprétations et des actions erronées. Elles peuvent être exploitées, voire sciemment utilisées par des détracteurs des résultats scientifiques. N'oublions pas combien il a été difficile de faire accepter que le tabac est une cause majeure de cancers du poumon, et l'amiante, la source de cet autre cancer, le mésothéliome. Des intérêts économiques considérables étaient en jeu, et, dans le cas du tabac notamment, une véritable désinformation a été organisée. Elle a, pour partie, consisté à introduire des failles méthodologiques apparemment crédibles dans les analyses scientifiques probantes.

Au demeurant, l'emploi du terme d'écologie « scientifique » n'est pas innocent. Il sous-entend que l'écologie, en tant que telle, ne l'est pas forcément. De fait, les tenants de l'écologie se distribuent dans un vaste éventail qui laisse une bonne place aux idéologies et aux croyances. Cela n'a rien de peccamineux. Des visions écologistes ont plusieurs fois été en avance sur leur temps. Cependant, un minimum de transparence s'impose. Il arrive que certains tordent le cou à des résultats scientifiquement bien fondés en faisant appel à des arguments qui relèvent de l'idéologie pure. La mauvaise foi est souvent manifeste, et l'éthique n'y trouve pas toujours son compte. Ainsi, s'agissant des OGM (non abordés dans l'ouvrage), je juge moralement indéfendable de s'opposer par principe à la mise en circulation du « riz doré » (manipulé pour synthétiser de la vitamine A), alors qu'il pourrait aider à compenser un déficit dont souffrent plus de cent millions de personnes dans le monde.

Revenons aux produits véritablement nuisibles. Ils sont légion. Leur toxicité est fonction de leur nature, de leur dose, et du contexte dans lequel les individus sont exposés. Cette énumération suffit à réaffirmer l'importance de la toxicologie en tant que science. Par exemple, on sait trop peu de choses

sur les perturbateurs endocriniens. En outre, le champ qui lie santé et environnement déborde celui des produits dangereux toxiques trouvés dans l'environnement. Il inclut en effet les comportements humains et la complexité sociologique associée, dont témoigne notamment l'épidémie d'obésité actuelle. « Santé et environnement » est un champ scientifique autonome que ce livre fait bien d'identifier comme tel.

Après la science, je discuterai quelques aspects de la *décision*. Ce second grand volet est traité dans cet ouvrage de façon bienvenue et pertinente. La science fournit un savoir qui autorise et, s'agissant de santé, *exige* l'action. Le maintien et l'amélioration de la santé publique requièrent des décisions publiques, qui peuvent être particulièrement délicates à élaborer et à prendre. L'histoire des affaires sanitaires récentes en fournit de nombreux exemples. On peut évoquer les affaires du tabac et de l'amiante, déjà citées, ou encore, en France, les affaires du sang contaminé et de l'hormone de croissance, et bien d'autres. La question ici n'est pas d'aligner des scandales, mais d'analyser, avec le maximum d'objectivité, les conditions des prises de décision, notamment publiques.

J'ai déjà insisté sur la difficulté des arbitrages, particulièrement dans leurs dimensions politiques et économiques. D'ailleurs, ils donnent souvent lieu à des polémiques. Par exemple, la décision, prise en 1998, de suspendre la vaccination de masse contre l'hépatite B, en raison d'un lien non prouvé (et très probablement inexistant) avec la sclérose en plaques, a été un acte essentiellement politique. On se souvient aussi de la polémique sur la vaccination contre le virus H1N1 en France en 2010, après que l'épidémie naissante de grippe a été classée au niveau 6 (urgence maximum) par l'Organisation mondiale de la santé. Certes, le coût de la prévention est à mettre en balance avec les bénéfices que la société en retire. C'est d'ailleurs là que réside une des grandes difficultés des

PRÉFACE

politiques de santé publique, qui tendent vers la maximisation des bénéfices collectifs, parfois au détriment des bénéfices individuels d'une minorité. La vaccination contre la rubéole est obligatoire, même pour les garçons, alors qu'elle est surtout destinée aux filles. Les arbitrages sont plus délicats encore en situation de précaution, lorsque les risques sont plausibles, mais non prouvés.

Le principe de précaution reste controversé. Ayant, avec Mme Geneviève Viney, remis au Premier ministre un rapport sur ce sujet en 1999, j'en ai suivi l'évolution. En juillet 2000, le législateur a heureusement clarifié la question de la responsabilité individuelle dans des mises en cause rétrospectives (lorsque, des années après la mise en circulation d'un produit, on découvre des effets négatifs qui peuvent être attribués à un défaut de précaution et déclencher une action en justice). Grâce à la sagesse de ces textes, le principe de précaution n'a, à mon sens, été que rarement mal utilisé par la justice. Cela ne prouve pas qu'il ait été utile. Ma position est réservée, et j'ai coutume de dire que, ce qui pose problème, ce n'est pas la précaution, mais le principe. L'ériger en principe, jusqu'à l'inscrire dans la Constitution de notre pays, a laissé le champ libre à une exploitation idéologique par des groupes de pression, dont certains défendent l'absurde recherche de l'inatteignable risque zéro. Plus généralement, l'interprétation « négative » du principe de précaution (« dans le doute, abstiens-toi ») continue, chez beaucoup, à prévaloir sur sa version positive (« dans le doute, équipe-toi pour agir au mieux »).

C'est évidemment la version positive qu'il faut adopter et faire partager – ce qui n'est pas gagné. Dans cette perspective, la recherche, et notamment celle destinée à sortir de l'incertitude, fait partie des dix commandements de la précaution ¹.

1. Kourilsky P., 2002. *Du bon usage du principe de précaution*, Odile Jacob, Paris.

TOXIQUE ?

Ainsi entendu, le principe de précaution pousse, non pas à l'ignorance et à la passivité, mais à plus de science et plus d'activité.

Avec le recul, je le crois porteur d'un autre mérite potentiel qui n'a pas été mis en valeur, celui de la réversibilité. Comme sa définition officielle l'indique, les mesures prises en situation d'incertitude devraient, par principe, être réversibles, si les connaissances ultérieurement disponibles en montrent l'inadéquation. Voilà une prescription logique, qui se heurte au manque de souplesse de nos systèmes sociaux, réglementations et administrations, et que l'on ferait bien de méditer et d'appliquer plus avant. Sans quoi les bénéfices de l'anticipation, notion fondatrice et légitime de ce principe si débattu, risquent d'être pour partie perdus, tandis que ses erreurs perpétuées sont évidemment et justement critiquées par ses détracteurs.

Cet ouvrage est donc très informatif. La question des « toxiques », dont il traite, a ainsi de nombreuses et profondes ramifications. Elle nous renvoie à plus de science, et même à un élargissement de la science, à une « science du risque » dont on pourrait souhaiter l'épanouissement. Elle nous confronte à des décisions qui supposent des dispositifs d'alerte et des moyens analytiques appropriés, et, bien souvent, du courage politique. Il s'agit même d'une des expressions les plus hautes et les plus belles de l'exercice de la politique, lorsque celle-ci s'emploie, au-delà des idéologies, à arbitrer pour le bien commun.

PHILIPPE KOURILSKY

Professeur émérite au Collège de France

Membre de l'Académie des sciences

Directeur général honoraire de l'Institut Pasteur

PRÉAMBULE

Dans le domaine de la biologie et de la santé, la fin du ^{XX}^e siècle est marquée par la révolution génétique qui culmine avec le décryptage du génome humain à l'aube des années 2000. Les conséquences sont innombrables, et d'autres encore sont à venir. Mais il est clair que l'hérédité n'explique qu'une petite partie des pathologies, la plus grande part provenant de facteurs liés à notre « environnement ». C'est ce que montre, par exemple, l'étude des migrations des populations : ainsi, les Asiatiques qui s'installent aux États-Unis et adoptent le mode de vie, le comportement et l'alimentation des Américains souffrent de maladies typiques de ce pays, avec notamment une augmentation de l'obésité et de certains cancers. Par ailleurs, même lorsque des caractères génétiques sont responsables de pathologies, ce ne sont souvent que des facteurs de prédisposition, et ils doivent être associés à un contexte particulier (alimentation, comportement, pollution, etc.) pour que la maladie se déclenche. Afin de bien comprendre les déterminants de notre santé, il est donc indispensable de mieux connaître l'influence qu'exerce notre environnement.

Depuis quelques années, nous assistons à un développement extraordinaire des connaissances concernant les effets de l'environnement sur la santé et, parallèlement, à une plus grande prise en compte de ces questions par les pouvoirs publics. Cette explosion du savoir n'en est sans doute qu'à ses débuts, et nous pouvons nous attendre à ce qu'elle

TOXIQUE ?

s'amplifie encore dans le futur. Cet intérêt provient notamment des crises survenues lors d'accidents industriels, comme à Seveso ou à Tchernobyl, ou de la mise en lumière d'une toxicité relativement ancienne, comme pour l'amiante, le chlordécone dans les Antilles et, plus généralement, les pesticides. Parfois, cet engouement découle de la curiosité de pionniers qui ont observé un phénomène étrange et poursuivi avec entêtement leurs travaux, malgré le scepticisme de leurs pairs. C'est le cas de ce chercheur qui constate une diminution de la taille des organes génitaux et une infertilité des alligators et d'autres animaux aquatiques vivant dans des lacs pollués par des pesticides aux États-Unis et qui relie ces anomalies sexuelles à la pollution. C'est le cas aussi de ce chercheur qui remarque que des rongeurs de son laboratoire, non soumis à un traitement mais élevés dans des cages en plastique, présentent des caractéristiques habituellement observées chez des rongeurs traités par des hormones sexuelles féminines : il se demande alors si certains composants du plastique ne pourraient pas mimer les effets des hormones.

Aujourd'hui, les études sont beaucoup plus extensives et systématiques et nous avons le sentiment que l'histoire scientifique de ce champ santé-environnement est en train de s'écrire.

LES RELATIONS ENTRE NOTRE SANTÉ ET L'ENVIRONNEMENT

Santé et environnement : que recouvrent ces mots très généraux ? Ce n'est que récemment qu'ils ont été associés à travers une démarche scientifique, alors que l'homme a toujours été dépendant de son environnement et l'a toujours largement modifié.

PRÉAMBULE

En 1946, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) définit la santé comme « un état complet de bien-être physique, mental et social qui ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité ». Cette définition est donc plus large que ce qui est généralement considéré par tout un chacun qui s'estime en bonne santé quand il n'est ni malade ni infirme. Elle a l'avantage de considérer l'individu dans son environnement pris au sens large, c'est-à-dire en relation avec le milieu physique et social dans lequel il vit et qui contribue à son équilibre. Mais c'est seulement en 1994, à la conférence d'Helsinki, que l'OMS définit la « santé environnementale » en incluant à la fois « les facteurs physiques, chimiques, biologiques, sociaux, psychosociaux et esthétiques de notre environnement » et les « pratiques de gestion, de résorption, de contrôle et de prévention des facteurs environnementaux susceptibles d'affecter la santé des générations actuelles et futures ». Heureusement, on n'avait pas attendu aussi longtemps pour prendre en compte cette relation entre la santé et l'environnement : depuis près d'un siècle et demi, elle avait progressivement émergé, chez les professionnels de la santé et les scientifiques tout d'abord, puis dans le public et chez les hommes et les femmes politiques alertés par les crises sanitaires à répétition qui ont émaillé l'histoire récente de nos sociétés industrielles.

La santé résulte clairement d'un équilibre complexe et fragile entre un certain nombre de facteurs tels que l'hérédité, le vieillissement, les comportements qualifiés d'« individuels » (tabagisme, nutrition, activité physique), les conditions sanitaires (prévention des risques infectieux, hygiène) et médicales (densité des professionnels de santé, qualité des hôpitaux), l'environnement socio-économique et physico-chimique. Cependant, les comportements individuels sont, pour une large part, influencés par l'environnement social, ce qui explique que leur profil varie selon les groupes sociaux.

TOXIQUE ?

ENTRE ENJEUX DE CONNAISSANCE ET NÉCESSITÉ D'AGIR

Dès l'Antiquité, Hippocrate avait perçu que des facteurs physiques et chimiques pouvaient contribuer à déterminer l'état de santé des populations : au IV^e siècle avant notre ère, il avait rédigé un traité sur l'importance « des airs, des eaux et des lieux » sur la santé des populations. Mais ce n'est que récemment que l'environnement a été considéré comme un déterminant sanitaire essentiel.

C'est cet aspect que nous développerons principalement. Nous avons cherché à répondre aux nombreuses interrogations du public confronté à une succession d'emballlements médiatiques qui, dénonçant autant de « scandales sanitaires », le pousse à considérer qu'une grande partie des maladies chroniques (allergies, obésité, diabète, cancers, maladies neuro-dégénératives) est associée aux dérives de l'industrialisation. Or, ces questions sont l'objet de violents débats entre experts, où les controverses, de plus en plus souvent mises sur la place publique, rendent le citoyen davantage méfiant à l'égard de la science, et surtout de certaines de ses applications. Ces discussions, qui révèlent les incertitudes inévitables et intrinsèques au développement de la connaissance, sont normales et salutaires pour les chercheurs, car elles participent à la progression du savoir. Malheureusement, elles sont souvent mal comprises du public et des décideurs qui demandent des assurances que les experts sont souvent incapables de leur donner. Certaines, nous le verrons, sont instrumentalisées par différents groupes d'intérêt. Les pouvoirs publics doivent donc trancher, décider en condition d'incertitude, exercice périlleux mais nécessaire. Ils doivent également communiquer quand des décisions sont prises et oser les justifier. Comment faire accepter une mesure destinée à protéger des personnes

PRÉAMBULE

vulnérables alors qu'elle va provoquer une gêne et un coût pour le reste de la population ? Ce dilemme se pose dans de nombreuses situations environnementales. Il est donc nécessaire d'expliquer sans relâche afin de permettre à chacun de comprendre pourquoi telle situation d'exposition à certains agents connus pour leur danger ou fortement suspectés est inacceptable et nécessite des décisions pouvant aller jusqu'à leur interdiction, alors qu'une autre peut être améliorée par de simples changements de comportements individuels.

Les questions soulevées dans cet ouvrage concernent notre vie quotidienne : l'air que nous respirons est-il responsable de l'épidémie d'asthme et de rhinites allergiques que nous subissons depuis trente ans ? L'augmentation des cancers et des maladies neuro-dégénératives est-elle associée au développement de l'industrie agroalimentaire depuis cinquante ans et à la présence de très nombreux composés chimiques dans nos aliments ? Quelle est la part du vieillissement de la population ? De l'évolution des pratiques alimentaires ? Du mode de vie ? Que faut-il penser de la question des « perturbateurs endocriniens » et, tout d'abord, que signifie cette expression ? Un autre volet particulièrement sujet à polémique concerne les effets des ondes électromagnétiques sur notre santé. Avec l'industrialisation de notre alimentation, c'est sans doute la révolution des outils de communication qui a le plus modifié nos modes de vie depuis vingt ans. Nous baignons en permanence dans un environnement physique complexe pour une part lié au rayonnement cosmique et, pour une autre, aux objets de la vie courante qui nous sont devenus indispensables (circuits électriques, micro-ondes, ordinateur, téléphone portable). On voit ici la complexité de cette relation entre l'homme, sa santé et l'environnement.

TOXIQUE ?

La prise de conscience de l'influence de ces changements sur l'environnement, et, en retour, de leur impact sur l'homme et les écosystèmes, a été très lente. Nous verrons dans un premier temps qu'elle s'est faite par étapes, souvent à travers de graves crises sanitaires. Chacune d'elles a été l'occasion d'une réflexion, d'un progrès dans la connaissance et a conduit à la mise en place de réglementations nationales, puis internationales. Ces crises sanitaires ont aussi contribué au développement de disciplines scientifiques, comme la microbiologie, l'épidémiologie, la toxicologie, l'écotoxicologie. La nécessité de mieux connaître les expositions explique enfin l'émergence d'une science dédiée à leur étude, l'« expologie ». Puis, cette connaissance des expositions, en parallèle avec les développements des recherches cliniques, a permis d'associer certaines pathologies à des facteurs environnementaux. Ces relations peuvent être avérées : c'est le cas entre l'exposition à l'amiante et le cancer de la plèvre (mésothéliome) ; elles peuvent aussi être seulement suspectées : par exemple entre l'exposition aux ondes des téléphones portables et certains effets sur le cerveau, ou entre la consommation de certains produits par la femme enceinte et le développement du fœtus. Ce sont souvent ces informations que les médias dramatisent en mettant en avant le sensationnel plutôt que le scientifique, ce qui nourrit les peurs irrationnelles d'un public mal informé.

Parallèlement, durant la seconde moitié du ^{xx}e siècle, la connaissance du fonctionnement du vivant se développe de façon foudroyante. Il suffit de comparer un manuel de sciences naturelles de 1950 et un livre de biologie cellulaire et moléculaire de 2010 pour se rendre compte de cette extraordinaire explosion. Depuis les découvertes fondamentales sur la structure de l'ADN, l'organisation et le fonctionnement du génome, des progrès considérables se sont succédé. Ils ont permis de séquencer le génome humain, de

PRÉAMBULE

comprendre les fonctions d'un grand nombre de gènes – même si beaucoup reste à faire –, d'étudier leur régulation comme les pathologies qui sont associées à leur dysfonctionnement. Ces recherches ont été essentielles à l'essor de la toxicologie cellulaire et moléculaire, qui permet de comprendre pourquoi un polluant de l'environnement peut entraîner l'apparition d'une pathologie. L'approche mécanistique s'appuie sur les connaissances fondamentales du fonctionnement du vivant et de sa capacité à s'adapter aux « stress » extérieurs, et donc à la complexité actuelle de notre environnement physique et chimique. Cependant, cette capacité peut être détournée de sa fonction originelle, qui est de maintenir l'homéostasie de l'organisme (c'est-à-dire l'équilibre de ses différentes constantes physiologiques) et induire le développement de pathologies.

Enfin, la santé environnementale concerne des risques collectifs : l'exposition à des nuisances ou à des polluants environnementaux, qu'ils soient chimiques, biologiques ou physiques, touche des populations qui, le plus souvent, ne peuvent s'y soustraire. C'est pourquoi la réduction des risques associés à ces expositions fait appel à la décision publique. Pour connaître l'impact des effets de ces polluants environnementaux sur la santé de la population dans son ensemble ou de groupes vulnérables tels que les enfants, les femmes enceintes, les malades déjà atteints de pathologies chroniques, il faut utiliser d'autres outils que ceux de la toxicologie. C'est l'épidémiologie environnementale qui permet d'associer une exposition à un risque sanitaire. Or, dans les pays les plus développés, ces risques, s'ils concernent un grand nombre d'individus, sont souvent devenus « faibles » (peu discernables par les méthodes usuelles), donc sujets à controverses. Il faut donc rassembler et analyser toutes les données disponibles à un moment donné : la mesure ou l'estimation des expositions, les résultats des

TOXIQUE ?

études épidémiologiques, les données toxicologiques et les études mécanistiques. C'est cet ensemble qui permet, dans le cadre de procédures de confrontation de points de vue scientifiques (les « expertises collectives »), de donner des avis aux pouvoirs publics qui auront ensuite à prendre les décisions de gestion.

Et c'est ce chemin sinueux, de la construction des connaissances sur les risques liés à la qualité de nos milieux de vie à la prise de décision, que cet ouvrage invite le lecteur à emprunter.

CHAPITRE I

L'HOMME ET SON ENVIRONNEMENT : UNE LONGUE HISTOIRE

Depuis son apparition sur terre, l'espèce humaine a dû continuellement s'adapter. L'environnement était alors subi, et l'homme préhistorique devait être obsédé en permanence par la lutte pour sa survie dans un milieu souvent hostile. C'est à travers la chasse et la cueillette qu'il aurait acquis une connaissance des fruits, des racines et des graines comestibles, et compris que certaines espèces animales et végétales étaient comestibles, d'autres toxiques. La découverte des poisons remonte à la plus haute antiquité : on en trouve la trace écrite dans des textes égyptiens, romains et indiens plusieurs siècles avant notre ère¹ (voir p. 38).

L'ANTHROPOCÈNE

L'homme a toujours été confronté à des risques naturels parfois terrifiants, sur lesquels il n'a que peu d'emprise : maladies infectieuses, incendies, tempêtes, éruptions volcaniques, tremblements de terre. Seules les maladies infectieuses ont été vaincues ou ont fortement régressé, grâce aux progrès considérables réalisés à la fin du XIX^e siècle et au XX^e siècle, avec l'amélioration de la qualité de l'eau dans

1. Lévy, 2011.

TOXIQUE ?

les pays développés, la meilleure gestion des eaux usées, le développement des moyens de lutte contre les maladies à vecteurs et la découverte des antibiotiques. Mais, autrefois, ces maladies pouvaient causer un grand nombre de décès et ces événements terribles ont marqué l'histoire de l'humanité : au Moyen Âge, entre 1347 et 1353, la grande épidémie de peste noire a tué au moins le tiers de la population européenne ; au XIX^e siècle, l'épidémie de choléra de 1832-1833 en France a entraîné la mort de 160 000 personnes ; et, en 1918-1919, la pandémie de grippe espagnole a fait 20 millions de victimes au niveau mondial.

Ces épidémies étaient considérées comme une punition divine jusqu'à la découverte des agents pathogènes responsables : le bacille du choléra par Robert Koch en 1883, le bacille de la peste par Alexandre Yersin en 1894. Grâce aux découvertes de la biologie, notamment sur le rôle des micro-organismes dans les épidémies de maladies infectieuses, et sous l'impulsion de personnalités scientifiques de premier plan, comme Louis Pasteur en France et Robert Koch en Allemagne, le XIX^e siècle a été une période fondamentale dans le développement d'une nouvelle approche des risques infectieux, connue sous le nom d'hygiénisme : les pouvoirs publics prennent conscience de l'importance de l'hygiène. Plusieurs organismes de santé publique sont alors formés et, après une longue controverse, la première loi « de protection de la santé publique¹ » est adoptée en 1902, à l'origine, notamment, de la création du Conseil supérieur d'hygiène publique de France.

Mais, parallèlement à ce mouvement essentiel et bénéfique, la révolution industrielle du XIX^e siècle provoque un changement fondamental dans l'équilibre qui existe entre l'homme et son environnement. L'industrialisation engendre

1. Murard & Zylberman, 1996.

des conditions de travail terribles pour la santé des ouvriers avec la longueur des journées, l'absence de congés, le travail des enfants, l'entassement des familles dans des taudis mal ventilés, au voisinage des cheminées des ateliers et des usines. Sur le plan sanitaire, c'est un désastre (usure, accidents, silicose, tuberculose, etc.). Si Émile Zola en France et Charles Dickens au Royaume-Uni retranscrivent parfaitement les dégâts de l'industrialisation dans leurs romans, le docteur Louis-René Villermé, auteur du *Tableau de l'état physique et moral des ouvriers employés dans les manufactures de coton, de laine et de soie*, contribue à faire réellement évoluer la situation en France. Son ouvrage, paru en 1840, est à l'origine de deux lois : en 1841, la loi sur le travail des enfants dans les manufactures limite l'âge d'admission dans les entreprises à 8 ans, repoussé en 1874 à 12 ans ! ; en 1850, la première loi d'urbanisme interdit la location de logements insalubres. Ses rapports sur les accidents du travail, dont « Des accidents produits dans les ateliers industriels par les appareils mécaniques », en font également le promoteur des lois sur la médecine du travail.

Ces changements s'accompagnent aussi d'une augmentation exponentielle de la population humaine et de flux migratoires massifs des campagnes vers les villes, dans les pays en cours d'industrialisation.

L'IMPACT DE L'AGRICULTURE

Avec la sédentarisation et l'émergence de l'agriculture au néolithique, il y a plus de 10 000 ans, l'espèce humaine commence à modifier son environnement. Le défrichement de la forêt primitive, nécessaire à la culture des graminées, des légumes puis des arbres fruitiers, comme à l'élevage des animaux domestiqués, représente la première forme de

transformation de son milieu de vie. La diminution progressive des surfaces boisées marque le début d'une évolution irréversible qui conduit au remodelage des paysages que nous connaissons actuellement. Cette sédentarisation des populations auparavant nomades est aussi à l'origine de l'apparition des premières cités. Cependant, l'emprise de l'homme sur l'environnement est lente et de faible ampleur pendant la période préhistorique et, vraisemblablement, ne provoque pas de modifications fondamentales des grands équilibres écologiques.

Lors de l'apparition de l'agriculture, la population mondiale est sans doute inférieure à 10 millions d'individus. Le développement des zones cultivées permet d'accroître progressivement et durablement les capacités de production agricoles, mais, dans un certain nombre de cas, les conséquences environnementales sont catastrophiques. « La destruction des communautés végétales naturelles fut souvent un prélude à l'aridification ou à la désertification totale de bien des territoires livrés à la culture ou transformés en pâturage¹. » Cette altération de certains milieux naturels s'observe très tôt. L'agriculture apparaît au Moyen-Orient, sans doute en Mésopotamie : on trouve des traces de stockage de grain en Irak dès 9 000 ans av. J.-C. Elle se développe à partir de la pratique du brûlis qui existe encore dans une partie du bassin méditerranéen. Actuellement, certains de ces territoires autrefois fertiles sont devenus de vastes étendues de sable, et il faut des prouesses technologiques associées à une irrigation parfois extravagante pour réintroduire une agriculture moderne particulièrement gourmande en eau, en énergie et en produits chimiques ! Cependant, jusqu'à une époque récente, la plus grande partie de la population humaine vivait de l'agriculture. « Depuis l'apparition

1. Ramade, 1989.

des premières civilisations agraires néolithiques jusqu'au milieu du XIX^e siècle en Europe, l'écosystème humain était avant tout fondé sur l'exploitation de l'espace rural avec un artisanat limité employant surtout des matériaux d'origine végétale donc biodégradables et une faible quantité de métaux corrodables¹. »

L'EXPLOSION DÉMOGRAPHIQUE

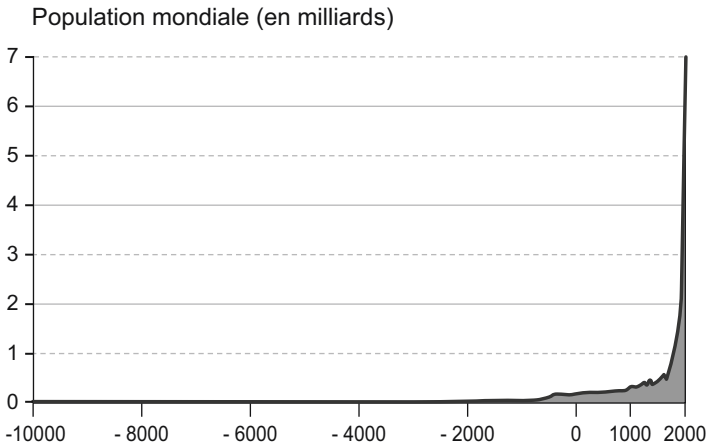
Les événements qui ont considérablement et durablement affecté l'environnement sont très récents à l'échelle de l'histoire humaine. Ils sont liés à deux phénomènes essentiels et relativement concomitants : la révolution industrielle et sanitaire à partir de la seconde moitié du XIX^e siècle et la croissance démographique au cours du XX^e siècle. Ces deux phénomènes affectent tout d'abord l'Europe puis l'Amérique du Nord et transforment depuis quelques décennies les pays émergents et en voie de développement. Quels constats peut-on faire ?

Au cours du XX^e siècle, la croissance démographique prend une allure vertigineuse, et la population mondiale augmente tous les ans d'environ 80 millions d'habitants (voir le schéma, p. suivante). L'Organisation des Nations unies (ONU) évalue la population humaine à près de 9 milliards d'individus en 2050 et à plus de 10 milliards à la fin du siècle (voir le schéma, p. 31). Cet accroissement est lié à différents facteurs, et notamment une plus grande productivité agricole permettant une meilleure alimentation, une meilleure hygiène avec en particulier l'accès à l'eau potable et à des aliments mieux conservés, le développement de la vaccination qui a fortement diminué la mortalité infantile,

1. Ramade, 1989.

TOXIQUE ?

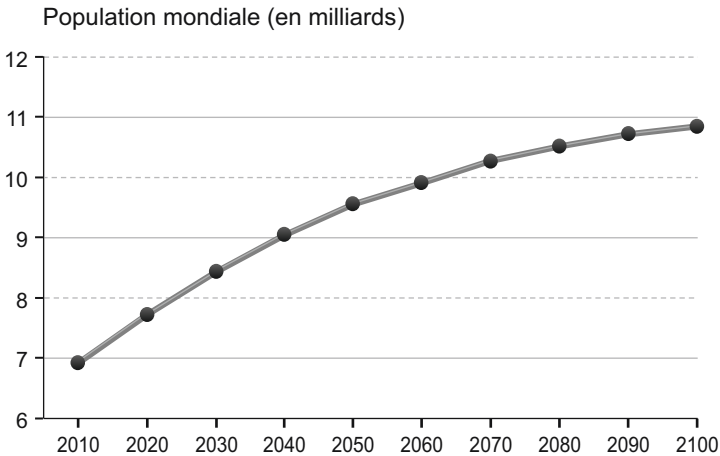
et le développement de la lutte contre les maladies infectieuses, fléau multimillénaire. Il faut noter que l'essentiel de la croissance démographique s'effectue actuellement dans les pays en voie de développement, ce qui va conduire à des bouleversements très importants des équilibres à l'échelle planétaire. Cette augmentation est impressionnante si l'on regarde les chiffres : la population mondiale passe de 250 millions d'individus environ au début de notre ère à 600 à 700 millions environ au XVII^e siècle, 1,5 milliard en 1900, 6 milliards en 2000 et 7,2 milliards en 2012¹ (voir les schémas ci-dessous et ci-contre). Les scénarios d'évolution sont multiples selon les modèles de projection, depuis l'accroissement continu jusqu'à une stabilisation à partir de 2050 (voir le schéma ci-contre).



Évolution de la population mondiale de la préhistoire à aujourd'hui. On voit clairement que l'augmentation exponentielle s'est produite au cours des derniers siècles.

1. ONU, esa.un.org/wpp/

L'HOMME ET SON ENVIRONNEMENT...



Évolution de la population mondiale de 2010 à 2100 selon les projections de l'ONU¹.

La planète compterait entre 10 milliards et 11 milliards d'individus à la fin du XXI^e siècle.

L'URBANISATION ET LA POLLUTION

À la fin du XIX^e siècle, la France se caractérise encore par un habitat dispersé, avec près de 500 000 hameaux et villages qui ont peu évolué depuis le Moyen Âge : des maisons regroupées autour de l'église, avec les commerces, et des fermes disséminées sur un territoire d'environ un millier d'hectares, le terroir villageois. C'est à ce niveau que s'organise une collectivité à échelle humaine centrée essentiellement sur une production agricole de subsistance².

1. esa.un.org/wpp/documentation/pdf/WPP2012_%20KEY%20FINDINGS.pdf

2. Braudel, 1986.

TOXIQUE ?

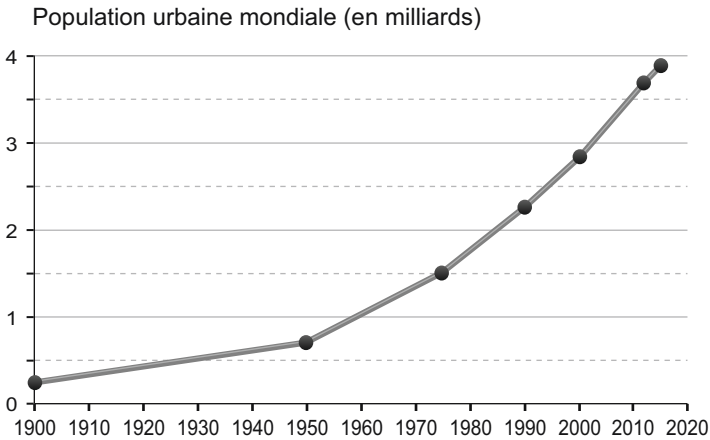
C'est au cours de la seconde moitié du XIX^e siècle et, surtout, au XX^e siècle que des changements démographiques considérables se produisent, comme dans les autres pays occidentaux, avec une urbanisation très rapide. Avant la Première Guerre mondiale, la France compte près de 40 % d'agriculteurs ; ils sont moins de 5 % actuellement. Cette modification s'accompagne d'un exode des campagnes vers les villes, phénomène devenu planétaire et qui a radicalement modifié la relation de l'homme avec son environnement. En 1950, on compte seulement deux mégapoles (villes de plus de 10 millions d'habitants), Londres et New York, contre 33 en 2014, dont 27 dans les pays en voie de développement. De même, on compte 270 villes de plus de 1 million d'habitants en 1990, contre plus de 500 en 2013 ! De nos jours, environ 50 % de la population vit en milieu urbain, même si des différences sont notables selon les continents : pour l'Amérique du Nord, l'Amérique latine, l'Europe et l'Océanie, les chiffres se situent entre 70 % et 80 % en 2007, alors que pour l'Afrique et l'Asie, ils tournent autour de 40 %¹ (voir le schéma ci-contre). L'évolution paraît irréversible, même si les difficultés économiques actuelles et la paupérisation des populations péri-urbaines dans de nombreuses mégapoles peuvent conduire une frange de la population à retourner à la campagne².

Quelle est la conséquence de cette urbanisation sur la relation santé-environnement ? Le développement des villes conduit inéluctablement à une dégradation de l'environnement, sauf si des politiques publiques vigoureuses et innovantes permettent d'associer harmonieusement paysage, aménagement urbain et santé, ce qui suppose de régler les problèmes d'approvisionnement en eau potable, de gestion des eaux usées et des déchets. Or, les mégapoles produisent

1. Chiffres de la Banque mondiale.

2. Véron, 2006.

une quantité de déchets dont le recyclage devient de plus en plus problématique (voir le schéma, p. 35). Le cycle normal de la matière est rompu, car ils ne peuvent plus être dégradés naturellement, tant les flux sont importants. De plus, certains ne sont pas dégradables (plastiques, métaux, etc.) et s'accumulent dans nos écosystèmes. L'une des caractéristiques de l'urbanisation du XX^e siècle est la mise en place de méthodes frustes de traitement des ordures : de gigantesques décharges à ciel ouvert, sauvages ou mal contrôlées, se multiplient et polluent l'air, les sols et les eaux souterraines jusqu'aux nappes phréatiques. Ne disposant pas assez d'espace, l'*Homo citadis* choisit alors de brûler ses ordures à l'air libre ou en centre d'incinération de mauvaise qualité,



Évolution de la population urbaine mondiale au cours du XX^e siècle et au début du XXI^e siècle¹.

La migration des campagnes vers les villes s'est produite essentiellement après la Seconde Guerre mondiale.

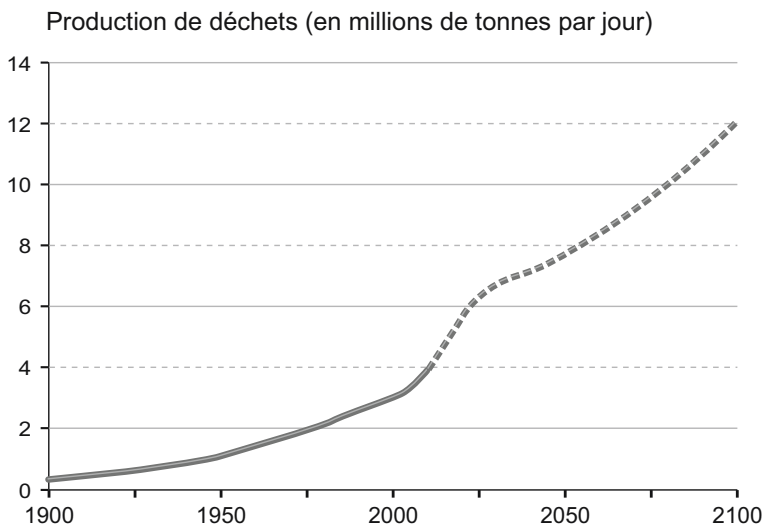
1. esa.un.org/unpd/wup/Country-Profiles/Default.aspx

TOXIQUE ?

mais avec des conséquences sanitaires souvent néfastes, comme le montre la production de dioxine comme sous-produit de leur combustion (voir p. 49). Malgré son importance, cette question n'est toujours pas résolue dans la plupart des mégapoles des pays en voie de développement, où les ordures s'accumulent et exposent les populations riveraines à des polluants variés¹ : métaux lourds, polluants organiques, micro-organismes pathogènes, etc. Les enfants sont particulièrement concernés car, chargés de récupérer les matières valorisables, ils passent chaque jour des heures dans les décharges urbaines, véritables « usines chimiques » sauvages. Cette situation peut encore se retrouver ponctuellement dans les villes développées quand des crises sociales se produisent, comme récemment à Naples, en Italie, où la Camorra a fait main basse sur leur gestion.

Le problème des déchets et de leur impact sur la santé humaine et l'environnement sera sûrement majeur dans les décennies à venir. Il concerne des aspects essentiels de la relation entre l'homme et son environnement. Rappelons que l'une des obligations de l'État, dans sa vision moderne et démocratique, est de fournir à chacun un environnement sain pour lui permettre de vivre en bonne santé (la charte constitutive de l'OMS de 1946 prescrit que « les gouvernements ont la responsabilité de la santé de leurs peuples »). Or, l'urbanisation, associée à la démographie galopante, rend particulièrement difficile le maintien d'un air propre, d'une eau potable et d'une alimentation saine. Les problèmes sanitaires que nous abordons dans cet ouvrage sont essentiellement liés à la difficulté de fournir à chacun cet environnement favorable. Comment sommes-nous arrivés à cette situation ?

1. Un polluant désigne un agent physique, chimique ou biologique qui se retrouve dans l'environnement du fait des activités humaines et qui peut être à l'origine d'un effet adverse sur l'homme ou sur les écosystèmes.



Évolution de la production de déchets dans le monde au XX^e siècle et projection au XXI^e siècle¹.

Ces projections s'appuient sur l'hypothèse que la population atteigne 13,5 milliards d'habitants en 2100 et que 70 % d'entre eux vivent en milieu urbain. L'évolution de la production de déchets suit l'augmentation de la population, mais plus encore celle de l'urbanisation depuis la seconde moitié du XX^e siècle.

LA RÉVOLUTION INDUSTRIELLE ET LA POLLUTION

Un phénomène majeur et étroitement lié à l'évolution démographique et à l'urbanisation est la révolution industrielle, démarrée au XIX^e siècle. Grâce à la production de masse, l'industrialisation a apporté des bienfaits considérables pour le confort de vie et la démocratisation d'objets réservés autrefois aux plus aisés. Qui, de nos jours, peut envisager

1. Hoornweg, Bhada-Tata & Kennedy, 2013.

TOXIQUE ?

sérieusement un retour au passé ? Mais, en contrepartie, le gaspillage des ressources a été considérable et les individus sont devenus des consommateurs conditionnés. Le gaspillage le plus important reste celui des ressources énergétiques de la planète : tout d'abord le bois (nous avons abordé plus haut la déforestation) et le charbon, puis le pétrole et le gaz, ressources limitées. Pendant des décennies, l'utilisation sans compter de ces sources d'énergie pour les besoins du fonctionnement des usines, de la vie urbaine (chauffage et climatisation) et pour les nouveaux modes de transport (voitures, camions et bus) a entraîné des problèmes majeurs de pollution atmosphérique, que l'on rencontre actuellement. Ces problèmes sont également étroitement liés à la production du CO₂, le principal gaz à effet de serre responsable du changement climatique dont on peut affirmer qu'il aura des conséquences très importantes à terme sur la santé des populations. Le développement de l'automobile au XX^e siècle est en partie responsable de cette émission de CO₂ ; cependant, il n'est pas seul, et le courant actuel qui vise à utiliser pour le chauffage collectif et individuel des sources d'énergies renouvelables liées à la biomasse, en particulier le bois, part d'une démarche louable de développement durable, mais aggrave la pollution atmosphérique par des particules fines, dont nous verrons quels sont les impacts sanitaires (voir p. 74).

Une autre source majeure de pollution et d'exposition des populations à des agents chimiques indésirables provient du développement de l'industrie chimique depuis la seconde moitié du XX^e siècle. Cette industrialisation a entraîné la production de centaines de milliers de molécules nouvelles à l'origine de la plupart des produits de consommation courante : de nombreuses molécules, dérivées pour beaucoup de l'industrie pétrolière, servent à la production de matières plastiques, de solvants, de peintures ; elles sont utilisées dans les emballages, notamment alimentaires, les conservateurs, etc.

Deux domaines industriels, en particulier, utilisent des produits chimiques susceptibles de se retrouver dans des produits de consommation et dans l'environnement : l'industrie cosmétique et l'industrie agroalimentaire. La découverte, après la Seconde Guerre mondiale, des insecticides, des herbicides et des fongicides de synthèse a considérablement facilité les progrès des rendements des productions agricoles, rendus nécessaires par l'expansion démographique. Il ne faut pas oublier que le DDT, insecticide interdit depuis 1972 pour sa persistance biologique et environnementale, a permis d'éradiquer le paludisme endémique dans une partie du bassin méditerranéen, en particulier dans la plaine du Pô et le Languedoc. Cependant, une utilisation massive et mal contrôlée de ces molécules, dont certaines sont très toxiques, a provoqué la contamination de l'eau, des sols et des chaînes alimentaires, ce qui pose actuellement de graves problèmes de santé et de gestion pour leur élimination. On retrouve certains de ces polluants organiques dans les sources d'eau potable et dans l'alimentation. Ils peuvent contaminer de façon durable l'environnement, comme l'illustrent les cas du chlordécone dans les Antilles et du lindane, deux insecticides dont on retrouve la présence dans l'environnement longtemps après leur interdiction. La question des perturbateurs endocriniens (voir l'encadré, p. suivante) est née des observations de scientifiques sur les changements de sexe de certains poissons dans les rivières et les lacs pollués et sur l'atrophie des organes sexuels des alligators. Cette contamination environnementale pose aussi le problème de ce que l'on nomme l'effet « cocktail » : ces résidus de molécules organiques, mais aussi de métaux, peuvent se retrouver dans l'eau, dans l'air et dans l'alimentation en faible, voire très faible quantité, mais sous forme de mélange : chaque individu peut y être quotidiennement exposé, avec des risques d'accumulation sur le long terme.

TOXIQUE ?

Quels sont les effets sur la santé de ces expositions diffuses ? Peut-on leur attribuer une part de l'augmentation de certaines pathologies chroniques observées depuis cinquante ans ? Ces questions sont actuellement alarmantes et difficiles à résoudre. L'approche intégrée et mécanistique, qui se développe de nos jours dans le domaine des expositions et de leurs effets sanitaires (voir p. 109), permet de mieux comprendre ces expositions, sans donner encore les clés pour leur gestion.

Qu'est-ce qu'un perturbateur endocrinien ?

La définition exacte de « perturbateur endocrinien », expression créée en 1991 par Theo Colborn, fait l'objet d'une controverse. D'après l'OMS (2002 puis 2012), un perturbateur endocrinien est une molécule chimique d'origine naturelle ou artificielle qui peut interférer avec la production, la dégradation, le transport ou l'action des hormones, en entraînant des effets néfastes liés à ce mode d'action. Ils peuvent agir sur les glandes endocrines, organes responsables de la sécrétion des hormones, ou sur d'autres organes. Leur action peut soit mimer complètement ou partiellement l'action d'une hormone naturelle, soit l'inhiber.

Il peut être difficile de démontrer chez l'homme que les effets toxiques d'un composé chimique sont bien liés à ses effets sur les hormones, ce qui a poussé certains auteurs à proposer une définition moins stricte, mais le sujet reste très controversé (voir p. 134).

POISONS ANCIENS, POISONS MODERNES

Comme ce survol de l'histoire de la transformation de notre environnement le souligne, la nature des poisons chimiques auxquels nous sommes exposés a évolué et, avec elle, la manière de les étudier. Les poisons anciens étaient

puissants, leur origine souvent naturelle, leurs effets en général rapides, visibles et violents. Il n'était pas particulièrement difficile de les étudier et de faire la relation entre la consommation de telle ou telle plante et les effets toxiques et cliniques qui en résultaient. Tout autres sont les poisons modernes, multiples, à peine détectables. Bien entendu, nous avons toujours notre lot de toxiques à la redoutable efficacité que le développement des capacités industrielles a démultiplié. Mais ce qui nous préoccupe le plus de nos jours, ce sont des molécules qui contaminent notre environnement et nos organismes, souvent peu abondantes et difficiles à éliminer. Ces poisons modernes ont pour noms pesticides, dioxines, PCB, plomb, bisphénol A, phtalates, voire parfois quelques médicaments. Si certains sont des dérivés produits de manière non intentionnelle lors de diverses procédures chimiques, beaucoup ont été fabriqués en raison de leur utilité et nous devons encore, pour ceux-ci, peser le pour et le contre avant de pouvoir décider de nous en passer. Ces poisons modernes peuvent tuer, mais leur action est souvent lente et insidieuse et leur possible responsabilité difficile à mettre en lumière.

LES POISONS NATURELS

L'histoire des expositions à des agents chimiques et physiques nous apporte de nombreux enseignements utiles pour mieux appréhender les questions posées de nos jours. Commençons par une constatation évidente : comme la synthèse chimique ne date pratiquement que du XIX^e siècle, les premiers poisons étaient par définition des substances naturelles issues de plantes ou d'animaux venimeux. Aujourd'hui, nous avons en effet tendance à considérer que la nature artificielle d'un composé est en tant que tel un

TOXIQUE ?

facteur de toxicité, alors qu'en réalité, de très nombreuses substances très toxiques sont naturelles. Pour comprendre pourquoi des organismes ont acquis la capacité de fabriquer des substances particulièrement dangereuses, c'est bien à l'histoire naturelle et à l'évolution qu'il faut faire appel. Ce n'est pas par hasard si des plantes, des animaux, des champignons et des bactéries synthétisent des composés aux effets ravageurs. C'est bien un moyen de défense leur permettant de survivre dans un environnement potentiellement hostile. Nous verrons d'ailleurs plus loin que la détoxification a aussi ses racines dans la lutte pour la survie entre différents organismes. Fabriquer des toxines est donc une fonction vitale, ce qui peut expliquer la multitude de poisons d'origine parfaitement naturelle. Il est important de garder cette notion en tête alors que nous croyons trop souvent que ce qui est naturel est sain par définition. La différence par rapport aux poisons « artificiels », c'est que nous vivons avec ces poisons naturels depuis fort longtemps et que nous avons appris à nous en méfier.

Toutes les toxines naturelles n'ont pas des effets immédiats et certaines expriment leur toxicité à long terme. C'est le cas, par exemple, de certaines mycotoxines (composés toxiques provenant de moisissures) qui colonisent les céréales et divers autres produits alimentaires mal conservés et dont les effets se manifestent de manière chronique, à l'instar des poisons modernes industriels cités plus haut. La mycotoxine la plus connue est l'aflatoxine produite par les moisissures du blé notamment et responsable du développement d'un cancer hépatique, surtout lorsqu'elle est associée à une infection par le virus de l'hépatite. D'autres toxines alimentaires défraient régulièrement la chronique quand l'interdiction de consommer des huîtres ou des moules, décrétée à certaines périodes par les autorités sanitaires, provoque le mécontentement des producteurs et

l'inquiétude des consommateurs. Les toxines incriminées, responsables de troubles digestifs parfois graves, proviennent de micro-algues (et plus spécifiquement de l'une d'entre elles, *Dinophysis*) qui pullulent surtout pendant l'été et qui contaminent alors les mollusques. Ceux-ci n'en sont pas incommodés, car ils ont développé une résistance à l'intoxication, ce qui n'est pas notre cas. Cependant, la consommation des coquillages remonte à la préhistoire et les populations côtières avaient appris à ne les consommer que pendant les mois les moins chauds, les mois en « r » du calendrier en France, une tradition qui s'est perdue avec le développement de l'ostréiculture et du tourisme.

L'histoire nous apprend aussi que beaucoup de ces poisons anciens avaient également un usage thérapeutique. L'arsenic et le mercure sont de beaux exemples puisqu'ils ont été utilisés pour guérir des maladies infectieuses. De même, certaines préparations à base de plantes étaient aussi connues pour leurs vertus thérapeutiques dans différentes civilisations. Ce constat est important : si une préparation ou une substance toxique peut avoir des effets bénéfiques, c'est qu'elle contient sans doute un principe actif interférant avec les fonctions de l'organisme soit pour les corriger dans certaines conditions, soit pour les altérer.

LA RELATION DOSE-EFFET

Un médecin alchimiste, Paracelse (de son vrai nom Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim), né en Suisse à la fin du xv^e siècle, a marqué l'histoire de la toxicologie comme celle d'autres disciplines médicales. Il fut de ceux qui ont défendu l'utilisation à des usages médicaux de substances réputées toxiques comme le mercure. Il a soutenu aussi la notion

TOXIQUE ?

de « principe actif » qui rend compte des propriétés d'un extrait naturel provenant d'une plante dont les vertus médicinales étaient connues dans la pharmacopée traditionnelle. Il découle de cette notion qu'en enrichissant l'extrait en principe actif, il est possible de le rendre plus efficace ou plus toxique.

Mais le concept de Paracelse qui a le plus marqué l'étude des toxiques est celui mettant au premier plan l'importance de la dose : « Toutes les choses sont poison, et rien n'est sans poison ; seule la dose fait qu'une chose n'est pas un poison. » Ainsi, une substance ou un extrait ne sont toxiques qu'à certaines doses ; utilisés à des doses plus faibles, ils peuvent donc être anodins, voire bénéfiques (voir p. 135). L'autre implication est que des substances *a priori* anodines peuvent devenir toxiques à fortes doses.

Le concept de la relation dose-effet a nourri la toxicologie jusqu'à nos jours. Il est à l'origine d'applications importantes, comme les notions de marge thérapeutique des médicaments et de seuil de toxicité à la base des réglementations dans ce domaine. Il continue à être admis, d'autant plus qu'il est cohérent avec ce que la physico-chimie des interactions moléculaires nous apprend. Cependant, cette notion et, surtout, l'interprétation que l'on en a faite ont été récemment remises en cause : en effet, des observations sur des toxiques environnementaux montrent aujourd'hui que la relation entre dose et toxicité n'est pas simple, ou monotone (« plus il y en a, plus c'est toxique »), et que des effets toxiques chroniques peuvent se manifester à des doses assez faibles, alors qu'ils ne sont pas prévisibles par les études classiques à forte dose. Cette question est sans doute l'une des plus intéressantes de la toxicologie moderne. Elle nous conduit à revoir certains dogmes sans pour autant les rejeter complètement. Et, pour le chercheur, tout ce qui peut remettre en cause des dogmes établis est par essence utile

parce que révélateur sans doute de nouveaux mécanismes plus complexes qu'il reste à établir. Mais, au-delà de son intérêt mécanistique, cette nouvelle manière d'envisager les relations entre la dose et l'effet remet en question les tests toxicologiques habituellement réalisés pour vérifier l'innocuité d'un composé chimique, d'un médicament, d'un pesticide, d'un produit industriel, etc. Il existe bien des implications pratiques de cette évolution. Cela dit, l'apport de Paracelse est immense, et il serait faux de réfuter en bloc le principe « la dose fait le poison ». Simplement, la relation entre dose et toxicité s'avère, dans certaines conditions, plus complexe.

Il est admis aujourd'hui que la dose n'est pas le seul critère important, mais que d'autres facteurs, comme la vulnérabilité de l'organisme cible, sont essentiels : à titre d'exemple, un fœtus, un jeune enfant ou un adulte ne présentent pas la même sensibilité vis-à-vis des toxiques. On sait aussi, à présent, que des individus présentant des variations d'ordre génétique peuvent avoir une sensibilité différente à certains toxiques. Les prémices de cette nouvelle notion apparaissent dès le XIX^e siècle, mais c'est dans les dernières décennies du XX^e siècle que l'importance des polymorphismes génétiques¹ est bien établie. D'autres sources de vulnérabilité sont également révélées, comme l'association avec des pathologies ou des régimes alimentaires. D'une certaine manière, la sensibilité aux polluants de l'environnement est inégalitaire, mais c'est bien l'étude des différentes sensibilités qui est le seul moyen de protéger les plus vulnérables.

1. Grâce au polymorphisme génétique, une espèce présente des individus aux caractères différents au sein d'une même population (par exemple, les gènes permettant l'élimination des agents toxiques). C'est un des éléments de la diversité génétique qui facilite l'adaptation des populations à leur environnement.

TOXIQUE ?

L'intérêt pour les effets de l'environnement sur la santé s'est développé en même temps que celui pour la médecine et la physiologie expérimentale. D'ailleurs, les personnalités qui ont le plus marqué la toxicologie expérimentale à ses débuts, Claude Bernard, François Magendie et Mathieu Orfila en France, ont également influencé la physiologie expérimentale et la médecine. Cette constatation est importante parce qu'elle nous rappelle que le champ santé-environnement s'est constamment nourri des autres disciplines médicales et biologiques et, plus récemment, des disciplines écologiques (voir l'encadré ci-contre). La relation ancienne avec la physiologie est aussi intéressante, car, au cours du XX^e siècle, si la toxicologie s'est rapprochée d'autres disciplines comme les sciences analytiques, l'anatomopathologie puis la biologie moléculaire et cellulaire, ce qui a été indispensable à son évolution, elle s'est sans doute trop éloignée de la physiologie. Avec la question très actuelle des perturbateurs endocriniens, nous assistons à nouveau à un rapprochement salutaire entre les deux disciplines. Ce rapprochement est indispensable puisque, sans une bonne compréhension de la complexité des régulations endocriniennes à l'échelle de l'organisme entier, il est impossible de comprendre les modes d'action des perturbateurs endocriniens. Aujourd'hui, l'étude des effets de l'environnement sur la santé atteint une étape critique de son histoire et de son développement, non seulement pour des chercheurs avides de nouveauté, de remise en question et de complexité, mais aussi pour ses applications pratiques en matière de réglementation qui doivent s'approprier les développements scientifiques les plus récents et les plus solides.

*Les disciplines scientifiques qui participent
à la connaissance des risques en santé-environnement*

L'étude des risques des agents physiques, chimiques ou biologiques nécessite le concours de plusieurs disciplines scientifiques :

- La toxicologie évalue le danger, en estimant les effets biologiques de l'exposition et en déterminant la relation dose-réponse. Elle se réalise sur des organismes « modèles » animaux, essentiellement des rongeurs (*in vivo*), sur des cultures de cellules de tissus ou d'organes pour l'étude des mécanismes d'action (*in vitro*) et utilise des modèles mathématiques (*in silico*).
- L'exposologie permet de caractériser et de mesurer l'exposition à des agents ayant un potentiel dangereux. Elle utilise l'ensemble des outils, instrumentation, modélisation, permettant la mesure des agents physiques, chimiques et microbiologiques dans l'environnement et l'appréciation du contact entre les individus ou les groupes d'individus avec ces agents.
- L'épidémiologie étudie les effets de l'exposition sur des populations et décrit la distribution des maladies dans la population.
- Enfin, l'écotoxicologie détermine les effets des polluants environnementaux sur des espèces animales, végétales et microbiennes, ainsi que sur les écosystèmes.

L'IMPACT DES CRISES SANITAIRES

Le développement de l'industrie au xx^e siècle s'est accompagné d'une succession d'événements catastrophiques et de crises sanitaires et environnementales qui nous ont permis de prendre conscience des risques que peut faire courir une industrie moins soucieuse d'environnement que de rentabilité à court terme. Les conséquences d'une contamination environnementale accidentelle ou progressive peuvent être irréversibles et provoquer des dégâts sanitaires sur les individus touchés, mais aussi sur leur descendance.