

La dose fait-elle toujours le poison ?

Une analyse sociologique
des mondes de la recherche
et de l'expertise à l'épreuve
des faibles doses

AVRIL 2011

Édition scientifique

gspr

L'ÉCOLE
DES HAUTES
ÉTUDES EN
SCIENCES
SOCIALES

anses
agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Francis CHATEAURAYNAUD
Josquin DEBAZ
GSPR - EHESS

Matthieu FINTZ
ANSES

Processus d'alerte et dispositifs d'expertise
dans les dossiers sanitaires et environnementaux
Convention ANSES/EHESS (GSPR)

La dose fait-elle toujours le poison ?

Une analyse sociologique
des mondes de la recherche
et de l'expertise à l'épreuve
des faibles doses

AVRIL 2011

Édition scientifique

gspr

L'ÉCOLE
DES HAUTES
ÉTUDES EN
SCIENCES
SOCIALES

anses
agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



FRANCIS CHATEAURAYNAUD
JOSQUIN DEBAZ
GSPR - EHES

MATTHIEU FINTZ
ANSES

LA DOSE FAIT-ELLE TOUJOURS LE POISON ?

UNE ANALYSE SOCIOLOGIQUE DES MONDES DE LA
RECHERCHE ET DE L'EXPERTISE A L'EPREUVE DES
FAIBLES DOSES

PROCESSUS D'ALERTE ET DISPOSITIFS D'EXPERTISE DANS LES DOSSIERS SANITAIRES ET

ENVIRONNEMENTAUX

CONVENTION ANSES/EHES (GSPR)

AVRIL 2011

Table des matières

| | |
|--|-----------|
| Introduction | 3 |
| La nécessité d'un cadrage historique et sociologique | 5 |
| <i>Une histoire des faibles doses en trois vagues</i> | 5 |
| <i>Des controverses métrologiques qui divisent les champs scientifiques et institutionnels</i> | 6 |
| <i>Quatre formes d'émergence des faibles doses dans les raisonnements en santé environnementale</i> | 9 |
| Un concept qui résiste à la définition | 11 |
| <i>La réalité des effets à faibles doses mise en question</i> | 11 |
| Les faibles doses, quelque chose qu'on évite : regards d'épidémiologistes | 12 |
| La question de la pertinence toxicologique dans les évaluations de risque | 13 |
| Plausibilité biologique et reproductibilité des effets à faibles doses | 14 |
| <i>Les faibles doses se positionnent sur une échelle de doses : la question de la mesure</i> | 15 |
| Les faibles doses : une découverte naturelle d'une toxicologie qui s'affine ? | 16 |
| Une définition endocrinologique : faibles doses et variabilité | 17 |
| Les faibles doses, une « révolution de paradigmes » ou une concaténation de systèmes expérimentaux et d'assemblages ? Les faibles doses comme concept-frontière | 19 |
| <i>La crise du « paradigme » du seuil et la question des mélanges</i> | 20 |
| Les courbes doses-réponse non monotones et la question du seuil | 21 |
| Faibles doses et mélanges | 22 |
| <i>Les faibles doses et la question de la durée</i> | 24 |
| Les faibles doses, le paradigme des origines fœtales des maladies à l'âge adulte et les effets transgénérationnels | 25 |
| <i>Un nouveau paradigme pour la toxicologie du 21^{ème} siècle : vers une redéfinition des effets adverses ?</i> | 26 |
| La hiérarchisation des risques | 29 |
| <i>Hiérarchisation des risques et émergence : santé publique, objets de la recherche et sélection des effets critiques de l'évaluation</i> | 29 |
| <i>Une hiérarchisation des risques par le poids en santé publique</i> | 30 |
| <i>Une hiérarchisation par les groupes les plus sensibles : la question des vulnérabilités</i> | 31 |
| Conclusion | 33 |
| Tableau des entretiens réalisés | 35 |

INTRODUCTION

Un module de la convention ANSES/GSPR (2008-2011) prévoyait la mise en place d'un forum d'experts visant la mise en discussion des liens entre recherche et expertise au regard des standards de l'évaluation des risques. L'idée était d'examiner à la fois les objets de controverse et les modalités d'une discussion entre spécialistes.

Un premier projet a été présenté au Conseil scientifique de l'AFSSET au printemps 2010. La visée de ce projet consistait à impliquer dans un « forum d'experts » les personnels scientifiques de l'agence, les membres des comités d'experts spécialisés et des groupes de travail, voire d'autres personnels scientifiques des instituts et organismes composant le réseau des agences de sécurité sanitaire à cette époque. Une base documentaire de départ compilait une série de cas ou de prises de positions dans les revues scientifiques engageant la question des faibles doses : le cas du nucléaire, la controverse autour de l'atrazine aux États-Unis, la question des mélanges de substances...¹ Suite aux remarques des membres du Conseil scientifique et en raison du manque de temps des cadres de l'agence, en dépit de leur intérêt pour le projet, ce dernier a été repris sous une forme plus classique. La seconde version du projet repose ainsi sur une série d'entretiens menés auprès d'épidémiologistes, de toxicologues et de biologistes.

La thématique des faibles doses est apparue suffisamment transversale pour embrasser un grand nombre de dossiers en matière de santé, d'environnement, de travail et d'alimentation. Pour certains auteurs et acteurs dans ces secteurs, l'incursion des faibles doses dans une multitude de dossiers fait figure d'un « changement de paradigme ». A travers le cas des faibles doses, il s'agit de mieux comprendre les points de désaccord et de rupture entre les protagonistes des controverses scientifiques. D'ailleurs, y-a-t-il une ou plusieurs controverses scientifiques autour des faibles doses ? A quoi les acteurs font-ils référence lorsqu'ils utilisent le langage du « paradigme » ? Les canaux de l'argumentation se réduisent-ils aux flux des publications supposées se répondre les unes aux autres ? Quel est le rôle du passage par les arènes publiques dans la formation et l'expression des différences d'opinion parmi les chercheurs ? Les cadres disciplinaires déterminent-ils en dernier ressort les différentes positions épistémiques ?

Au-delà du focus sur les cadres institutionnels de la recherche et les réseaux de l'expertise, cette thématique pose un certain nombre de questions qui n'ont pas été vues ou n'ont pas été entièrement résolues par les standards traditionnels de l'évaluation des risques :

- les relations gènes-environnement et la caractérisation des vulnérabilités ;
- le rôle de l'épigénétique ou des effets transgénérationnels ;
- la pertinence des modèles de doses par rapport aux courbes doses-réponses non monotones, et des changements d'échelle dans les extrapolations
- l'extrapolation des modèles expérimentaux de l'animal vers l'homme ;
- la relation entre preuve toxicologique et preuve épidémiologique et, plus largement, les différentes combinatoires de la preuve (parfois reprises sous le nom d'approche *evidence-based*) mobilisés par les acteurs ;
- la question des durées d'exposition ;
- les mélanges de substances et la question lancinante des effets cocktails.

Concrètement, l'investigation repose sur une série d'entretiens individuels auprès d'experts de l'agence et de son environnement scientifique, menés par l'équipe du GSPR (Francis Chateauraynaud et Josquin Debaz) et un membre de l'ANSES (Matthieu Fintz). Quinze entretiens ont été planifiés de décembre 2010 à avril 2011. Dans la mesure du possible ils ont été

¹ Francis Chateauraynaud, Josquin Debaz et Matthieu Fintz, *Forum d'experts : autour des faibles doses*, Rapport intermédiaire, AFSSET/GSPR, mai 2010.

menés par deux enquêteurs au moins. Le traitement des données enregistrées et réécoutées par chacun a fait l'objet de discussions collectives dont ce rapport est le produit.

Cette démarche exploratoire ne vise pas la construction d'un échantillonnage représentatif des positions et des prises de position dans une population d'experts déterminée. Elle répond à deux principes de sélection, sans doute discutables mais dont l'explicitation permet de rendre compte de l'univers socio-technique dans lequel ce travail évolue². Le premier principe consiste à rassembler des prises de position fortes dans des domaines qui ont pu être caractérisés (à tort ou à raison) comme ceux des « crises sanitaires ». Le second principe de sélection renvoie à la prise en compte des perturbateurs endocriniens. Les acteurs dans leur majorité, qu'ils alertent sur des effets adverses ou les contestent, reconnaissent que les perturbateurs endocriniens redéfinissent à la fois les manières dont on pense la toxicologie et l'architecture matérielle (stratégies de tests) par laquelle la toxicité est testée. La montée en puissance de la question des perturbateurs endocriniens dans les agences publiques ces dernières années crée un contexte favorable à l'expression d'un retour réflexif sur les attentes vis-à-vis de la recherche fondamentale mais aussi des formes de régulation de la recherche appliquée menée par ou avec les industriels.

² Il serait intéressant de poursuivre l'enquête auprès de spécialistes de biologie moléculaire, de médecins pédiatres, etc.

La problématique des faibles doses fait partie des causes lancinantes, peu saillantes mais omniprésentes – du moins si l'on prend comme indicateur le rapport entre le degré de présence dans des séries publiques comme la presse ou les débats politiques d'un côté, et les communications ou publications dans des arènes spécialisées de l'autre³. D'abord construite dans le domaine de la radioprotection, qui les plonge dans une histoire déjà longue⁴, les faibles doses surgissent depuis longtemps dans les querelles autour de l'énergie nucléaire ou des déchets radioactifs, dans une configuration qui lie une logique de *seuils* aux notions d'« acceptabilité » et de « relation bénéfice-risque »⁵. La trajectoire des faibles doses est toutefois marquée par un déconfinement progressif et une connectivité accrue avec toutes sortes de champs concernés par la toxicologie, dans lesquels s'affirmerait un « changement de paradigme »⁶, sans forcément que la filiation entre le nucléaire et les nouveaux domaines de déploiement des faibles doses ne soit explicitement établie par les acteurs.

D'un point de vue cognitif, la référence aux faibles doses indique l'absence de prise directe face à un risque invisible, intégralement construit par une métrologie⁷. Face aux incertitudes récurrentes et à la pression des mobilisations autour des risques, la question des faibles doses pose aux experts de redoutables problèmes de mesure qui affectent en retour la réception des études dans les arènes publiques. Cependant, la critique de l'expertise des faibles doses a du mal à trouver ses cibles, les compétences étant distribuées dans de multiples champs et organismes sans qu'une communauté épistémique autonome ne se soit clairement constituée. Dans ce contexte, les moments d'apparition publique des divergences entre experts poussent à interroger les cadres métrologiques : les modèles utilisés, les modalités de recueil de données, le type de population étudiée font ainsi l'objet de débats contradictoires, les métriques et combinatoires de la preuve. La controverse peine cependant à trouver sa forme d'expression publique du fait de la séparation des champs de recherches : certains laboratoires travaillent sur les pathologies, d'autres sur les polluants dans l'environnement ou sur les questions de dosimétrie ; ceux qui suivent les travailleurs d'une industrie particulière ne croisent que rarement ceux qui s'intéressent aux phénomènes de « *clusters* » ou de « populations sensibles ». En outre, la concentration des études sur tel ou tel polluant laisse ouverte la question des interactions entre substances, des « cocktails » dans lesquels les personnes sont plongées.

UNE HISTOIRE DES FAIBLES DOSES EN TROIS VAGUES

Au-delà de la dosimétrie pure, relevant de l'histoire de la pharmacologie, la problématique des faibles doses prend donc sa source dans le champ du nucléaire et de la radioactivité, au cours des années 1950, avec le suivi des victimes des bombardements de Hiroshima et de Nagasaki⁸. Dans

³ Sur les trajectoires comparées des faibles doses dans la collection de corpus suivis, voir F. Chateauraynaud, « D'incomparables façons de comparer. Comment confronter des corpus hétérogènes avec des outils sémantiques ... », *Socio-Informatique et Argumentation*, février 2010, <http://socioargu.hypotheses.org/225>

⁴ Soraya Boudia, « Naissance, extinction et rebonds d'une controverse scientifique : les dangers de la radioactivité pendant la guerre froide », *Mil neuf cent. Revue d'histoire intellectuelle*, 25, 2007, p. 157-170.

⁵ Voir sur ce point F. Fagnani et A. Nicolon, *Nucléopolis. Matériaux pour l'analyse d'une société nucléaire*, Grenoble, Presse Universitaire de Grenoble, 1979.

⁶ Voir le rapport dirigé par T. Backhaus et M. Faust, *Report on Mixture Toxicity*, The School of Pharmacy University of London, 22 December 2009 ; J. Peterson Myers, R. T. Zoeller, F. S. vom Saal, « A clash of old and new scientific concepts in toxicity, with important implications for public health », *Environmental Health Perspectives*, July 2009, 117, p. 1652-1655.

⁷ Tout au long de ce travail, nous englobons sous le terme de métrologie un vaste ensemble de pratiques, depuis les pratiques de détection des polluants dans l'environnement et les organismes jusqu'à la mesure des effets sanitaires, en passant par le dosage (externe ou interne) au cours de l'expérimentation.

⁸ Les premières normes de radioprotection remontent toutefois aux années 1930, mises en place pour les usages de la radioactivité dans un cadre médical.

les années 1960, la doctrine officielle de la Commission internationale de protection radiologique (CIPR) énonce qu'il est impossible de déterminer un seuil en deçà duquel une exposition à des radioéléments serait sans danger. Cette recommandation installe en radio-toxicologie un modèle de « relation linéaire sans seuil ». Sur cette base, les autorités adoptent une forme de compromis en recourant à des « seuils d'exposition » et des « doses maximales » en dessous desquels doivent se situer les industriels et autres manipulateurs de radioactivité. Ce modèle de relation dose/effet s'est rapidement étendu à de multiples secteurs. Par convention, la probabilité d'effets stochastiques est considérée comme proportionnelle à la dose reçue et le modèle fonctionne par extrapolation de ce qui est observé à de plus fortes doses. Le principe ALARA (*as low as reasonably achievable*), qui en découle, va servir de base de régulation dans la plupart des industries qui prennent pour modèle l'industrie nucléaire.

Pendant près de trente ans, la notion percole d'un milieu à l'autre sans véritable saillance⁹, pour s'imposer dans l'espace public au moment des grandes crises sanitaires des années 1990. Si le modèle de régulation installé par les agences américaines (modèle parfois réduit par les acteurs français au standard de 1983) fournit le cadre général de l'évaluation et de la gestion des risques, notamment pour les chimiques dans l'environnement, en Europe, c'est le principe de précaution qui devient le référent majeur de l'action publique, le débat politique se cristallisant souvent sur la pertinence de sa mobilisation. Dans ces contextes, la question des faibles doses devient dès lors un de ces points d'application typique, placé à la charnière du traitement des incertitudes scientifiques et du problème plus politique de la hiérarchisation des risques et de l'identification de populations exposées et vulnérables.

Ouvrant une troisième vague, les perturbateurs endocriniens ont plus récemment contribué à redéfinir le cadre des raisonnements. On assiste à la remise en question de la centralité de la dose au profit des vulnérabilités individuelles, des mélanges des substances, ou encore de la durée d'exposition. C'est dans ce cadre que certains acteurs parlent d'un « nouveau paradigme » dont il convient d'interroger les usages et les dimensions qu'il recoupe

DES CONTROVERSES METROLOGIQUES QUI DIVISENT LES CHAMPS SCIENTIFIQUES ET INSTITUTIONNELS

Trois grandes hypothèses, qui ont gagné depuis en explicitation, ont guidé nos enquêtes.

La première concerne la dimension performative des controverses publiques. Selon cette première hypothèse, ce serait une pression « externe », disons de nature politique, qui mobiliserait l'expertise des risques sanitaires sur la question des faibles doses en « interne ». Autrement dit, la mise en politique des toxiques réactiverait systématiquement la controverse sur les niveaux d'expositions. Les ONG comme les institutions ont tendance à s'approprier cette dimension.

La deuxième hypothèse considère que la controverse peut être réactivée par les communautés scientifiques elles-mêmes dès lors qu'elles affrontent des reconfigurations structurelles, tant sociologiques que cognitives. C'est le cas lorsque des processus de réorganisation professionnelle croisent l'apparition d'outils et de concepts modifiant les lignes de partage entre les disciplines, ou entre le fondamental et l'appliqué, comme cela a déjà pu être décrit dans la biologie contemporaine¹⁰.

Enfin, on peut considérer que la modification et l'extension de la liste des objets d'alerte, désignant autant des substances suspectes particulières (bisphénol A, PCB, dioxine, PBDE, atrazine, imidaclopride, chlordécone, paraffines) que des troubles de la santé spécifiques et leur

⁹ On peut mentionner ici les débats des années 1950 autour de la clause Delaney dans le domaine de l'alimentation aux États-Unis, clause qui ne fut finalement pas mise en œuvre.

¹⁰ Jean-Paul Gaudillière, *Inventer la biomédecine. La France, l'Amérique et la production des savoirs du vivant (1945-1965)*, Paris, La Découverte, 2002.

incidence (cancer, troubles de la reproduction et de la fertilité, obésité, autisme, hyperactivité, Parkinson et autres maladies dégénératives), a pesé sur les cadres épistémiques utilisés dans les champs de l'expertise.

Revenons un instant sur le domaine de la radioactivité. Une des rares sociologues investies dans la question des faibles doses, Annie Thébaud-Mony, entend montrer que le modèle de régulation accroché aux recommandations de la CIPR est d'abord fondé sur des mobiles économiques et qu'il exclut d'office des modèles alternatifs plus favorables à la santé des travailleurs et des populations¹¹. Elle s'appuie sur les études du Comité européen sur le risque de l'irradiation (CERI) qui remettent en cause ce modèle linéaire :

Confinée jusqu'aux années 2000 à des cercles étroits opposant quelques scientifiques indépendants aux agences nationales et internationales spécialisées, la controverse sur les effets des faibles doses de rayonnements est entrée dans le débat public avec trois événements [...]. Le premier est l'emprisonnement, en 1999, de Youri Bendazhevsky pour « atteinte à la sûreté de l'État », alors qu'il étudiait les effets multiples, sur la santé d'enfants biélorusses, de la contamination radioactive due à l'accident nucléaire de Tchernobyl. Le deuxième événement est l'émergence du mouvement social des vétérans des essais nucléaires, qui a mis en évidence et en débat [...] les conséquences sanitaires des retombées radioactives de ces essais. Enfin, à l'initiative d'un groupe parlementaire européen, un Comité européen sur le risque d'irradiation (CERI) réunit des scientifiques indépendants de l'industrie et des instances nationales et internationales concernant l'énergie atomique et ses risques.¹²

Quels sont donc les arguments avancés par les « contre-experts » du CERI sur lesquels s'appuie Thébaud-Mony ? Le point qu'ils mettent en évidence dans un rapport daté de 2003 est le caractère incomplet du modèle de référence défini par la CIPR, qui se fonde sur l'enquête de cohorte des survivants d'Hiroshima et Nagasaki. Critiquant l'extrapolation des effets sanitaires des fortes doses à ceux des faibles doses, ainsi que la limitation des effets à long terme aux seuls cancers, le CERI conteste l'usage d'une définition économique du « risque acceptable ». Prenant à la lettre la recommandation de la CIPR selon laquelle « les limites adoptées ne constituent pas des limites de non-effet », les contre-experts entendent montrer que cette norme économique pousse à confondre le respect des limites de dose et la protection réelle de la santé des personnes. Cette représentation de l'innocuité des expositions en dessous des normes a été renforcée par les interventions des Académies françaises des Sciences et de Médecine, opposées à l'abaissement des seuils au motif que la grande majorité des cancers enregistrés sont liés au vieillissement des populations, à l'amélioration des techniques de diagnostic et à des comportements jugés déviants (alcoolisme et tabagisme en tête)¹³. En s'appuyant sur des publications internationales, le CERI propose un contre-modèle de relation entre radiations et cancer : il considère en effet chaque type d'exposition « selon la structure de la trace » de la radiation dans les cellules, conçue à la fois dans l'espace et dans le temps, ce qui permet de soupçonner des effets différents selon l'irradiation¹⁴. Et si l'irradiation interne n'avait pas les mêmes effets que l'irradiation externe ?¹⁵ Il s'agit ainsi de prendre en compte des processus menant à des dommages biologiques et d'éventuels événements génétiques – rapprochement subsumé sous la catégorie des substances CMR (cancérogènes-mutagènes-toxiques pour la reproduction) – ainsi que des sensibilités variables des personnes aux agressions physiques, chimiques ou biologiques :

[...] les effets d'une contamination par des particules radioactives microscopiques (de plutonium ou d'uranium appauvri) se révèlent 100 à 1 000 fois plus graves que prévu par les instances officielles.

¹¹ Annie Thébaud-Mony, *Travailler peut nuire gravement à votre santé*, Paris, La Découverte, 2008.

¹² A. Thébaud-Mony, « Sous-traitance des risques, effacement des traces. Le cas des atteintes à la santé liées à la radioactivité dans l'industrie nucléaire », *Mouvements*, mai 2009.

¹³ Académie de médecine, Académie des sciences, Institut de France, *Les Causes du cancer en France*, automne 2007.

¹⁴ C. Busby et R. Bertell, *Étude des effets sur la santé de l'exposition aux faibles doses de radiation ionisante à des fins de radioprotection*, Recommandations du Comité européen sur le risque de l'irradiation, 2003.

¹⁵ La question des effets différentiels des radiations se pose déjà dans les années 1950. Voir J. Schubert et R.E. Lapp, *Le Grand péril des radiations*, Paris, Payot, 1958 [éd. originale 1957].

De même, l'exposition à certains radio-isotopes particuliers comme le carbone 14, le tritium ou encore le strontium 90, produits et rejetés par l'industrie nucléaire, est largement plus dommageable qu'envisagé à ce jour. Les scientifiques du CERI recommandent en conclusion des valeurs-limites plus sévères pour les doses reçues par le public et les travailleurs du nucléaire et, en conséquence, une réévaluation des exigences légales à l'égard de l'industrie nucléaire.¹⁶

Le modèle de référence qui sert de base commune aux études est donc sérieusement remis en cause. Le cancer n'est plus considéré comme le produit stochastique d'un événement unique mais comme l'aboutissement d'un processus plus complexe affectant, par étapes successives, les systèmes immunitaire et endocrinien. Pour le CERI, les faibles doses ont une action spécifique selon les cibles biologiques qu'elles atteignent, et les effets induits seraient plus fréquents et diversifiés que ceux des fortes doses, conçus sur un modèle déterministe. Selon cette construction alternative, « l'incidence des cancers liés aux rayonnements ionisants serait fortement augmentée ». Du même coup, l'évaluation des risques liés à une exposition aux radiations, définie par la législation européenne, serait non seulement insuffisante mais scientifiquement obsolète. Cette argumentation a-t-elle une réelle portée dans le champ de l'expertise sur les faibles doses ? D'autres études sont produites et rendues publiques qui attestent d'une évolution sensible des modèles pris en compte¹⁷.

Selon les périodes et selon les dossiers en cause, la problématique santé-environnement engage des populations différentes : des travailleurs, saisis dans des secteurs d'activité déterminés, jusqu'à la population générale, en passant par des populations spécifiques comme les enfants, les femmes enceintes, les personnes âgées, mais aussi et surtout les riverains d'installations classées ou les pratiquants d'activités dites à risque. Outre des variations dans la manière de construire les populations de référence, la multiplication des alertes sanitaires a permis à des collectifs de se saisir des faibles doses. La question fait désormais partie des prises cognitives par lesquelles les personnes et les groupes peuvent élaborer leurs critiques et leurs revendications en matière d'expositions environnementales. Et comme les mobilisations introduisent la question des cumuls d'expositions, cela permet en retour à des chercheurs de questionner les logiques d'enquête de l'épidémiologie et de la toxicologie¹⁸.

La problématique des faibles doses est-elle pour autant installée durablement dans le public et accessible à tous les protagonistes ? Pour qu'une problématique de ce type entre pleinement dans les répertoires argumentatifs en contribuant à modifier le champ de forces de l'expertise, il faut qu'elle réunisse un minimum de conditions :

- qu'elle se réfère à des événements marquants dont la portée a été incontestable : en l'espèce, Hiroshima puis Tchernobyl servent de précédents incontournables ;
- il faut ensuite rendre manifeste la persistance d'une exposition nécessaire au processus de bioaccumulation – c'est le rôle de la référence à la durée (concernant au moins les travailleurs et par extension les populations riveraines) ;
- il faut également des normes portées par des instances internationales, dont le fonctionnement n'est pas soumis à l'emprise d'un État ou d'un groupe industriel, normes incorporées dans des instruments qui servent aussi bien à la régulation qu'à la critique radicale ;
- enfin, il faut introduire dans le jeu des arguments, des populations soumises à des « doses collectives » et pouvoir opérer des comparaisons – ce que ne permet pas la population générale, qui reste indifférenciée.

Dans le cas du nucléaire, travailleurs et enfants ont constitué pendant très longtemps les deux populations cibles. Si elles restent dominantes dans les alertes et les controverses, le surgissement

¹⁶ CERI, Étude des effets sanitaires de l'exposition aux faibles doses de radiation ionisante à des fins de radioprotection. Recommandations 2003 du Comité Européen sur le Risque de l'Irradiation, Paris, Frison Roche, 2003.

¹⁷ « Radioactivité : faibles doses pas si inoffensives », *Libération*, 27 février 2009.

¹⁸ L'expologie est la nouvelle appellation utilisée dans le but de refondre tout le champ d'expertise qui va de la toxicologie à l'épidémiologie. Voir I. Sari-Minodier *et alii*, « L'expologie ou la nécessité d'articuler les données relatives aux dangers, à l'homme et à son activité », *Santé publique*, Vol. 20, 2008, p. 77-85.

des riverains modifie les ressorts de l'expertise collective. C'est une tendance observable dans plusieurs dossiers – de l'exposition aux pesticides aux cas d'hypersensibilité aux ondes – et qui confirme la portée critique des mobilisations et des controverses publiques sur les problématiques et les outils développés par les milieux d'expertise¹⁹.

Mais il y a encore une autre dimension qui est en jeu dans la redistribution des expertises et des expériences : celle de l'interaction des sources et des risques d'exposition à de véritables « cocktails » de polluants. La question est ancienne et a contribué à modifier les réglementations relatives aux effets sanitaires des substances chimiques²⁰, modifications qui ont donné lieu à la création du dispositif REACH. Un des points d'achoppement des études, et des expertises qui les utilisent, reste en effet la prise en compte des expositions multiples – ce qui pour le sens commun est pourtant constitutif de l'expérience sensible. Un rapport de l'INSERM, remis à l'automne 2008, évoque cette tension épistémique en rappelant qu'en matière d'exposition, tout est affaire de jugement, ouvrant ainsi clairement la porte à différentes interprétations :

En conclusion, l'estimation de l'allure de la relation dose-réponse permet à la fois de contribuer à un jugement de causalité et si celui-ci est jugé fondé, à définir des impacts sanitaires donc des priorités d'action à la condition que la distribution des expositions soit connue dans la population cible. Dans tous les cas, il s'agit d'une approche par agent cancérigène et il est en pratique impossible de prendre en compte des expositions multiples. Il faut également insister sur le fait que les incertitudes qualitatives et quantitatives sont telles que l'estimation de la relation dose-réponse, bien que fondée autant que possible sur des faits scientifiques établis, reste une affaire de jugement.²¹

C'est bien pour éclairer les critères de ce jugement d'expert que cette enquête par entretien a été lancée.

QUATRE FORMES D'EMERGENCE DES FAIBLES DOSES DANS LES RAISONNEMENTS EN SANTE ENVIRONNEMENTALE

La question de la toxicité et celle de la hiérarchisation des causes se posent différemment selon le point d'entrée adopté par les acteurs. Pour éclairer les différentes formes de raisonnement engagées dans les entretiens, mais aussi dans les controverses publiques et la littérature spécialisée, on peut construire un espace de variation liant quatre polarités : il s'agit moins de distinguer des cultures épistémiques, selon la formule consacrée en sociologie des sciences²², que de saisir les chemins par lesquels le même acteur parvient à surmonter quatre logiques argumentatives relativement contraignantes.



¹⁹ B. Wynne, « May the sheep safely graze? A reflexive view of the expert-lay knowledge divide », in S. Lash, B. Szerszynski & B. Wynne, *Risk, Environment and Modernity: Towards a New Ecology*, London, Sage, 1996, p. 44-83 ; voir également H. Collins & R. Evans, *Rethinking Expertise*, Chicago, University of Chicago press, 2007.

²⁰ N. Ashford & C. Miller, *Chemical Exposures. Low Levels and High Stakes*, New York, Van Nostrand Reinhold, 1998.

²¹ *Relation dose-réponse et analyse des risques de cancer*, Expertise Collective Inserm, Les éditions Inserm, 2005.

²² Karin D. Knorr Cetina, *Epistemic Cultures: How the Sciences Make Knowledge*, Cambridge, Massachusetts, Harvard University Press, 1999.

Dans la première figure, la plus frayée, la dose faible est définie par la métrologie utilisée dans le cadre organisé et confiné du laboratoire. Une des grandes questions posées aux acteurs est celle de l'extrapolation aux organismes plongés durablement dans des environnements plus complexes. Du même coup, ces protocoles sont très souvent opposés à la quatrième figure qui renvoie à une approche globale partant d'environnements entremêlés dans lesquels interagissent en permanence toutes sortes d'entités. La deuxième figure retenue est celle qui part des conséquences ou des effets visibles dont on suspecte les voies de causalité, depuis les cancers, maladies chroniques ou troubles de la reproduction jusqu'aux allergies ou aux formes de l'hypersensibilité²³. Enfin la troisième figure est celle qui part des produits, des biens de consommation et des usages saisis comme autant de sources d'exposition, et correspond au cadre dans lequel s'inscrit l'évaluation de risque mêlant santé et consommation. L'émergence de groupes vulnérables associée à celle des faibles doses peut s'inscrire à la fois dans la troisième figure (avec l'exemple d'usages de produits de consommation destinés à ces groupes) ou dans la deuxième figure des effets observables (ex. cancer du testicule chez l'enfant) pour lesquelles une recherche de causalité est lancée. Tout la difficulté consiste à fixer produit par produit ou pour des ensembles plus vastes (perturbateurs endocriniens, radioéléments, pesticides, ...) les relations entre ces différentes manières d'appréhender les risques.

Pour clore la plupart des controverses et réduire les incertitudes, et mettre (à peu près) tout le monde d'accord, il faudrait faire tenir ensemble des protocoles expérimentaux robustes et une combinatoire de la preuve explicitée, des approches épidémiologiques de longue durée, une identification et une traçabilité des toxiques et autres contaminants, et enfin une approche globale, plus proche de la topique écologique, visant l'ontologie des milieux et des formes de vie.

²³ Francis Chateauraynaud et Josquin Debaz, « Le partage de l'hypersensible : le surgissement des électro-hypersensibles dans l'espace public », *Sciences sociales et santé*, 2010, vol. 28, n°3, pp. 5-33.

UN CONCEPT QUI RÉSISTE À LA DÉFINITION

« Qu'est-ce qu'une faible dose finalement ? », nos entretiens contenaient tous cette question. Elle suscitait à chaque fois un moment de réflexion chez nos interlocuteurs, étant parfois reprise ou reformulée pour bien montrer que la réponse n'a rien d'évidente. Le mode interrogatif est dominant dans les réponses obtenues : « une dose qui commence à avoir un effet biologique ? Une dose faible dont on se demande si elle a le moindre impact ? Une dose différente de celle de la population ? », nous lance un épidémiologiste par exemple. « La notion de faibles doses nécessite d'être définie. Différentes personnes veulent dire différentes choses lorsqu'ils parlent de faibles doses », avertit un endocrinologue. Cette mise en garde, vérifiée au fur et à mesure que nos entretiens apportaient de nouvelles tentatives de définition des faibles doses, est présentée ici comme un fil directeur méthodologique. Un des résultats de cette enquête est de montrer qu'il ne faut pas attendre de définition *finale* des faibles doses, mais bien des définitions contextuelles.

Comme nous l'avons rappelé plus haut, le nucléaire et les rayonnements ionisants sont pour certains acteurs le creuset des faibles doses

J'ai commencé à travailler en 79 sur un paradigme qui était la linéarité aux faibles doses. Pour moi ça n'a rien de neuf. Et c'est un paradigme qui posait un problème aux gens de la communication, mais à eux seuls d'une certaine façon. [...] les scientifiques de l'époque ou les politiques de l'époque ne savaient pas parler de risques négligeables. Tout en ayant adopté un paradigme d'un effet aux faibles doses pour faire de la protection, pour faire leurs calculs et tout ça, ils n'arrivaient pas à s'en servir dans le discours. [...] disons que pour moi, l'usage qui a été fait du mot de faible dose est venu [...] de la réticence à exprimer qu'il y a une linéarité, qu'il y a des effets aux plus faibles doses, est venu d'une espèce de collapse entre un discours technique disant « et ben voilà, moins il y a de doses, moins il y a de risques. Et quand il y a très très très peu de doses, il y a très très très peu de risques etc. » et puis le besoin réel ou ressenti de dire des vérités en disant « ça va ou ça va pas » - Un directeur scientifique d'agence

Qu'en est-il dès lors que le défi des faibles doses déborde de ce creuset pour inonder la santé environnementale et l'abreuver de nouveaux objets d'alerte ?

LA REALITE DES EFFETS A FAIBLES DOSES MISE EN QUESTION

La sociologie des sciences a déjà montré comment les controverses scientifiques sont jalonnées d'épreuves consistant à mettre en doute la réalité d'un phénomène qui se retrouve alors rejeté dans les régimes de l'artefact, du biais, voire parfois de la falsification. Nos entretiens nous ont emmenés vers les usages de cette logique argumentative dans trois directions :

- le regard parfois sceptique posé par les épidémiologistes sur bon nombre d'associations signalées entre un effet somatique ou comportemental et une exposition à faible dose ;
- les discussions sur la pertinence toxicologique des études sur les effets à faible dose dans une évaluation de risque ;
- la plausibilité biologique et la question de la reproductibilité, les expositions à faibles doses étant décrites comme produisant des effets plausibles mais encore peu reproduits expérimentalement et chez l'homme.

Une faible dose pourrait être définie comme une gamme de doses pour laquelle la mise en évidence épidémiologique est difficile. Il s'agit d'une définition négative.

Parmi les épidémiologistes rencontrés au cours de cette enquête, une part non négligeable a débuté sur les risques professionnels (éthers de glycol, bitumes et hydrocarbures aromatiques polycycliques par exemple). C'est donc surtout par rapport à ce référent qu'ils comparent les faibles doses et leur traitement par l'épidémiologie. Une épidémiologiste rappelle ainsi que faire de la santé au travail était en quelque sorte une « facilité » que se donne l'épidémiologiste de manière à pouvoir travailler dans des gammes de doses significatives lorsqu'elles sont rentrées dans des modèles épidémiologiques.

Le discours sur les limites de l'épidémiologie est souvent revenu dans les propos de nos interlocuteurs, les épidémiologistes eux-mêmes étant les premiers à les souligner. Dans le domaine des faibles doses, l'épidémiologie se heurte à la distribution quantitative d'un effet critique recherché (cancer, obésité, diabète, syndromes divers, troubles du comportement et de la cognition) sur un territoire donné. La distribution quantitative d'un effet est une sérieuse limite pour une épidémiologie adoptant une approche transversale qui ne peut obtenir de risques significatifs pour des populations faibles²⁴.

les faibles doses nous confrontent à des risques très bas, donc à des risques difficiles à mettre en évidence et donc à des études, lourdes etc – Un épidémiologiste.

Certains d'entre eux soulignent que l'épidémiologie peut être « un générateur de mauvaises études » dans le domaine des faibles doses dès lors que des études cas-témoins ou des études écologiques mettent en évidence des associations attribuables à des biais méthodologiques. Dans cette optique la question des faibles doses tend à être traduite en termes d'associations faibles. Nous avons retrouvé dans nos entretiens auprès d'épidémiologistes le cœur des arguments échangés, entre 2008 et 2010, entre des protagonistes importants de la vie scientifique du CIRC (Centre International de Recherche sur le Cancer), suite à la parution d'une critique sévère de la publication de « faux positifs » ou de « faibles associations » par certains d'entre eux²⁵. Pour les auteurs, de telles pratiques éditoriales des revues et de publication d'épidémiologistes ne peuvent que contribuer à jeter le discrédit sur la discipline et à dilapider sur des sujets non prioritaires des fonds déjà rares. Cette controverse se retrouve dans plusieurs entretiens, à propos de sujets aussi divers que la téléphonie mobile, les relations nutrition/cancer ou encore les perturbateurs endocriniens.

Le papier de Boffetta *et al.* a suscité de vives réactions²⁶, à la fois de la part de collègues du CIRC des auteurs et, plus largement, de chercheurs en épidémiologie environnementale. Les premiers ont été particulièrement affligés par l'usage du terme de « carriérisme » et ont tenu à défendre la réputation des experts du CIRC²⁷. Il est vrai que l'attaque était particulièrement virulente puisqu'elle consistait à énoncer le fait que des chercheurs construisent des carrières sur des

²⁴ Si ce n'est par le truchement du cas-limite du *cluster*.

²⁵ Boffetta Paolo, McLaughlin J. K., La Vecchia C., Tarone R. E., Lipworth L., Blot W. J., "False-positive results in cancer epidemiology: a plea for epistemological modesty", *Journal of the National Cancer Institute*, 2008, 100, p. 988–995 ; Boffetta Paolo, McLaughlin J. K., La Vecchia C., Tarone R. E., Lipworth L., Blot W. J., "Re: False-positive results in cancer epidemiology: a plea for epistemological modesty", *Journal of the National Cancer Institute*, 2009, 101(3), p. 213–14.

²⁶ Assez similaires aux réactions provoquées, à l'échelle nationale française, par la part attribuable des cancers dus à l'environnement estimée par l'Académie de Médecine.

²⁷ Christopher Wild, Vincent Coglianò, « Letter to the editor. A plea on behalf of expert evaluation and the experts involved », *International Journal of Epidemiology*, 2010, 1, 1, doi:10.1093/ije/dyq038.

associations faibles, critiquables d'un point de vue épidémiologique, qu'ils importeraient ensuite comme des résultats bien établis dans les comités d'experts où ils siègent. La gravité de l'accusation relève donc du conflit d'intérêt intellectuel. Au-delà de la mise au point sur l'accusation de « carriérisme » et de « conflit d'intérêts », les responsables des monographies du CIRC ont soulevé l'importance de prendre en compte une combinatoire de la preuve incluant également les expérimentations animales et les études sur les mécanismes d'action de manière à juger de la cohérence d'une faible association épidémiologique entre une exposition et un événement de santé. Ainsi, pour Kurt Straif et Vincent Coglianò :

*It would be wrong to dismiss new epidemiological findings or studies that suggest small increases in risk without first considering additional lines of evidence, such as animal bioassays and mechanistic data from experimental models and from exposed humans.*²⁸

La réaction des chercheurs en épidémiologie environnementale au papier de Boffetta et al. a consisté à défendre l'idée que les auteurs avaient singulièrement négligé la question des faux-négatifs et que les mêmes processus dénoncés pour favoriser l'accumulation de faux-positifs pouvaient aussi être décrits pour le domaine des faux-négatifs²⁹. Parmi les points de vue avancés par les seconds, un des arguments consistait à réduire l'impact négatif d'un surplus de faux-positifs, limité à la mise en cause d'intérêts commerciaux (le bannissement d'une substance par exemple), là où la négligence de faux-négatifs se mesure en événements sanitaires³⁰.

C'est sur la base de la prise de conscience des limites de l'épidémiologie que les faibles doses peuvent parfois être assimilées à des *risques faibles* dans nos entretiens, par rapport à des risques forts d'un point de vue quantitatif et relativement bien documentés comme ceux du tabac et de l'alcool.

Les limites de l'épidémiologie, tout en étant parfois perçues comme indépassables, apparaissent néanmoins contournables aux acteurs rencontrés dès lors que le chercheur se place dans une situation la plus proche possible de l'expérimentation, qu'il ne peut réaliser pour des questions éthiques et économiques :

- en passant par des études de cohortes qui permettent de respecter la chronologie des expositions et des événements de santé ;
- par la confirmation biologique des expositions à travers des biomarqueurs (et non plus seulement des expositions déclarées) ;
- et par la sélection de populations homogènes pour contrôler les cofacteurs et les biais.

La question de la pertinence toxicologique dans les évaluations de risque

Un des moteurs des controverses scientifiques sur les effets à faibles doses concerne les débats sur la réalité même des phénomènes décrits conduisant soit à leur validation, soit à leur rejet dans les régimes des erreurs méthodologiques, du conflit d'intérêt, voire de la falsification³¹. De ce point de vue, l'évaluation de risque représente une épreuve importante pour la validation des observations faites par la recherche.

²⁸ Vincent Coglianò, Kurt Straif, « Re: False-positive results in cancer epidemiology: a plea for epistemological modesty », *Journal of the National Cancer Institute*, 2010, 102(2), p. 134.

²⁹ Aaron Blair, Rodolfo Saracci, Paolo Vineis, Pierluigi Cocco, Francesco Forastiere, Philippe Grandjean, Manolis Kogevinas, David Kriebel, Anthony McMichael, Neil Pearce, Miquel Porta, Jonathan Samet, Dale P. Sandler, Adele Seniori Costantini, and Harri Vainio, « Epidemiology, public health and the rhetoric of false positives », *Environmental Health Perspectives*, 2009, 117, 12, p. 1809-13. Ces processus ont été décrits par Philippe Grandjean comme les « sept péchés capitaux » de l'épidémiologie environnementale, Philippe Grandjean, « Seven deadly sins of environmental epidemiology and the virtues of precaution », *Epidemiology*, 2008, 19(1), p. 158-62.

³⁰ Paolo Crosignani, Correspondance, *Journal of the National Cancer Institute*, 2009, 101(3), p. 212-13.

³¹ Nous reprenons ces trois formes de cristallisation des régimes d'accusation dans les controverses scientifiques à Brigitte Wandall, Sven Ove Hansson, Christina Rudén, « Bias in toxicology », *Archives in Toxicology*, 2007, 81, p. 605-17.

Si les ONG environnementalistes sont les plus promptes à dénoncer publiquement les choix d'exclure une partie de la littérature dans les évaluations de risque, des chercheurs praticiens de l'expertise peuvent également décrire les agences sous les traits de leur « latitude à ignorer » certaines données publiées par la recherche académique. Qu'il s'agisse de l'évaluation de produits phytosanitaires ou d'autres substances chimiques, nos entretiens nous ont parfois amené jusqu'aux questions concernant les limites de l'acceptabilité des effets à faibles doses par la toxicologie réglementaire. En France, des courbes doses-réponse multiphasiques sont disqualifiées dans un comité d'évaluation réglementaire comme « contraires aux principes universels de la toxicologie », d'autres comités d'experts aux États-Unis disqualifient des effets qui ne dépendent pas de la dose au nom de la « pertinence toxicologique » [*toxicological relevance*].

On le voit, la question de la pertinence toxicologique des effets observés à faible dose est centrale dans la controverse et constitue un argument majeur pour réduire la portée des études montrant ces effets. Au sein de la toxicologie réglementaire, le terme même de « faibles doses » n'est pas toujours jugé « inhérent au métier de toxicologue ». Celui-ci est présenté comme historiquement fondé sur l'étude des fortes doses correspondant à une exposition aiguë. La notion de « faibles doses » serait davantage importée par les toxicologues plus fondamentaux (toxicologie moléculaire, niveaux de la cellule et des récepteurs) et par les associations de consommateurs et de défense de l'environnement.

[...] la toxicologie, en tout cas la manière dont on me l'a enseignée [...] c'était surtout orienté médicament [...] sur l'étude des fortes doses. C'est vrai que le métier de toxicologue, c'est d'expliquer, de mettre en évidence des effets et d'expliquer des mécanismes d'actions liés à des effets. [...] Donc les doses que l'on choisit chez l'animal, ça se positionne par rapport à une dose maximale tolérée, une dose qui va montrer des effets, et on en déduit les doses sans effet. Mais notre objectif, pour réussir une étude : il faut que l'on voie des effets. [...] Donc au départ, vous avez plutôt « aigu », exposition forte, notion de poison. Et puis petit à petit, on travaille sur l'exposition chronique, mais toujours à des doses fortes, en tout cas à des doses qui montrent des effets. [...] Jamais quand on administre des doses à des animaux, on raisonne en faible dose/forte dose. On va raisonner en dose maximale tolérée, en dose sans effet adverse, avec une première dose qui entraîne un premier effet adverse, une première dose qui n'entraîne pas d'effets, mais on n'a pas cette notion de forte ou faible dose [...], faible par rapport à quoi ? Parce qu'on peut l'administrer ? parce qu'on peut la mesurer ? Parce qu'elle entraîne un effet, un effet faible ? C'est quoi un effet faible ? Donc la notion de faible dose, encore aujourd'hui, ça ne fait pas partie de mon vocabulaire. Pour moi, c'est pas une notion objective. Enfin c'est relatif par rapport à quelque chose. Mais quand on regarde les définitions, chacun a un peu sa définition – Un toxicologue

Plausibilité biologique et reproductibilité des effets à faibles doses

Parmi les points de vue dénotant un scepticisme face à la réalité des effets à faibles doses et aux annonces prophétiques d'un nouveau « paradigme », les entretiens montrent également que certains experts ne remettent pas en cause la plausibilité biologique du mécanisme d'action mais soulève le manque général de réplification des études, en s'appuyant notamment sur l'exemple du bisphénol A³². Pour ces acteurs, les effets observés à faibles doses, même s'ils étaient reproduits,

³² Et en particulier sur vom Saal FS, Timms BG, Montano MM, Palanza P, Thayer KA, Nagel SC, Dhar MD, Ganjam VK, Parmigiani S, Welshons WV., "Prostate enlargement in mice due to fetal exposure to low doses of estradiol or diethylstilbestrol and opposite effects at high doses", *Proc Nat Acad Sci*, 1997, 94, 2056-2061. Cette étude a suscité beaucoup de débats dans la communauté de l'évaluation de risque dans la mesure où elle n'aurait pas été répliquée, sur la signification biologique d'un accroissement de la taille de la prostate chez l'animal et chez l'homme et sur les différences développementales entre la souris et l'homme (fenêtre de sensibilité différentes).

ne représentent pas une « révolution de paradigme » si l'on prend comme *gold standard* de la révolution paradigmatique en science l'histoire de l'astronomie. Par conséquent, ils ne voient pas en quoi des effets à faibles doses remettraient en cause les fondements de la toxicologie. De manière un peu différente, on a pu aussi entendre que les formes non monotones de certaines courbes dose-réponse n'empêchent pas de supposer l'existence d'un seuil qui serait seulement rendu inobservable car situé en-deçà de la capacité de détection des outils analytiques.

Le reproche de la non-reproductibilité des effets à faibles doses ($\mu\text{g}/\text{kg}$) ou à très faibles doses (ng/kg) s'appuie souvent sur un idéal de la « bonne science » [*sound science*]. Mais les chercheurs présentant ces recherches controversées peuvent aussi rétorquer que la « bonne science » n'est que la cristallisation d'anciennes théories et avancent l'idée que la compréhension des défis sanitaires contemporains aurait besoin d'une « science véritablement moderne », au risque de la non standardisation des protocoles et design expérimentaux, plutôt que de jugements normatifs sur la « bonne science » inscrite dans des lignes directrices et tests validés (entretien avec un endocrinologue).

La question de la reproductibilité fait continûment l'objet de discussions. Certes, personne ne la remet en cause le principe de reproductibilité, certains y voient une condition *sine qua non* de la validation des résultats. Mais les entretiens montrent que des experts peuvent davantage insister que d'autres sur les conditions sociales nécessaires à la réplication. Dans certains cas, une conjoncture de crise sanitaire ou de procédures judiciaires plaidera en faveur (et facilitera le financement) des études de reproductibilité entre une exposition à une substance chimique et un effet sanitaire. Or toutes les recherches scientifiques ne se déroulent pas dans un contexte de crise. Les usages et pratiques de la publication dans les revues à comité de lecture sont également mentionnés par certains interlocuteurs comme un obstacle à la publication des études de reproductibilité, du fait de l'absence d'originalité en termes de production scientifique. Enfin, face à l'absence de données de reproductibilité directe, certains experts peuvent par ailleurs construire des échelles d'équivalence permettant de valider une quasi-reproductibilité si l'expérimentation positive est réalisée avec un faible échantillon de primates « valant » un échantillon de plusieurs dizaines de souris³³. Enfin ils peuvent insister sur la cohérence de données en l'absence de réplication.

LES FAIBLES DOSES SE POSITIONNENT SUR UNE ECHELLE DE DOSES : LA QUESTION DE LA MESURE

En 2002, un panel d'experts conviés par le *National Toxicology Program* (NTP/US EPA)EPA définit les effets à faibles doses comme des :

*biological changes that occur in the range of human exposures or at doses lower than those typically used in the standard testing paradigm of the US EPA for evaluating reproductive and developmental toxicity.*³⁴

La définition insiste sur les effets biologiques produits à des doses inférieures au niveau réglementaire et explicite par là-même l'enjeu posé par cette question aux agences d'évaluation de risque. De manière intéressante, la définition cible également la toxicité pour la reproduction et le développement. En suggérant qu'une faible dose pouvait être comprise comme une dose inférieure à la NOAEL (*No Observable Adverse Effect Level*) ou LOAEL (*Lowest Observed Effect Level*) ou encore comme une dose comprise dans la zone grise située entre la dose sans effet et la dose avec le plus faible effet, certains des experts rencontrés sont assez proches de la première partie

³³ Par exemple 2 doses chez des macaques valent 10 doses chez le rongeur ; ou 1 étude macaque vaut 30 études sur rats Wistar.

³⁴ Melnick R. et al., « Summary of the National Toxicology Program's report of the endocrine disruptors low-dose peer review », *EHP*, 2002, 110, p. 427-31.

de cette définition, les LOAEL et NOAEL étant fixées par des groupes d'experts au sein des agences réglementaires.

On le voit, la dimension métrologique est essentielle dans les premières tentatives de définition des faibles doses auxquelles se prêtent les acteurs. Dans les deux paragraphes qui suivent, nous revenons d'abord sur l'importance accordée par ces acteurs à l'arrivée de nouveaux outils dans le domaine de la toxicologie analytique mais aussi de la modélisation des parcours d'absorption, de métabolisation et d'élimination des substances. Dans un deuxième temps, nous montrons comment l'objectivation des faibles doses à travers des seuils de détection de plus en plus sensibles se heurte néanmoins à la question de la variabilité du comportement d'une substance et d'un organisme vivant. Selon cette seconde acception, davantage issue du monde de l'endocrinologie, les faibles doses seraient avant tout le domaine de la variabilité.

Les faibles doses : une découverte naturelle d'une toxicologie qui s'affine ?

Du côté de la toxicologie analytique, tous les acteurs s'accordent à reconnaître l'impact de la diminution des limites de détection sur la question des faibles doses et de sa transformation comme objet scientifique. Un toxicologue affirme que les méthodes d'analyse ont gagné un facteur 100 durant les 25 dernières années. Un autre souligne le passage dans les années 1990 d'un seuil de détection de l'ordre du 10 μ g/Kg à celui du μ g/Kg.

Ce progrès dans la précision s'accompagne d'un élargissement du spectre des molécules à détecter, ce qui n'est pas sans poser la question de savoir s'il est pertinent de continuer sur cet élan :

Donc, moi je vais vous dire, effectivement, nos méthodes analytiques ne nous permettent pas de découvrir les 99 999 substances auxquelles vous êtes exposés, et je suis sûr et convaincu qu'elles y sont présentes. [...] si on avait les outils et les moyens, ça va être des milliers de substances. [...] les seuils analytiques vont se développer, puisque le progrès technique est là, et chaque fois on ira plus bas – Un épidémiologiste.

De plus, la finesse de la détection pose le problème de l'importance relative de l'effet mesuré sur l'organisme, de son retentissement sur la personne et de l'acceptabilité sociale d'une exposition à de faibles doses. Le danger est en effet d'être confronté à une contradiction entre une demande de risque zéro et une mise en évidence toujours plus étendue du nombre de substances auxquelles les organismes sont exposés.

[...] d'un point de vue analytique, on arrive à descendre toujours de plus en plus bas en termes d'analyse [...] Cela pose la question à partir de quand on considère que cela a un effet adverse ou pas. Et puis en face de ça, il y a aussi une demande je pense des citoyens de dire « on tolère un effet zéro ». Alors je pense que c'est assez contradictoire aussi, parce qu'on dit d'une côté qu'on veut pas du tout accepter que telle exposition modifie – je ne sais pas moi – 1% de notre concentration en glucose, 1 point de QI par exemple [...] et puis de l'autre on reproche par exemple à la médecine de dire « oui mais de toute façon les médecins il ne regardent pas la personne dans son ensemble, ils ne regardent pas le corps dans son entier, ils vont aller se focaliser sur un paramètre, un organe ». [...] Avant d'aller savoir si ça a un impact sur l'ensemble de l'organisme il faut sortir du petit effet qu'on a mis en évidence et voir si ça a un retentissement sur la personne. Tant que cela n'a pas de retentissement sur l'organisme, ça reste dans la variabilité normale. Pourquoi se préoccuper de ces effets-là ? - Un toxicologue

La compréhension du métabolisme des substances chimiques s'est également affinée à travers l'usage de modèles PB-PK. Ces modèles permettent de passer de paramètres classiques (DL50) à des paramètres dynamiques en fonction d'une exposition de fonds ou des expositions ponctuelles. Par exemple, ce sont ces modèles qui ont permis de montrer qu'il existait une

variabilité interindividuelle dans le métabolisme des dioxines en fonction de la dose. A forte dose, la liaison de la molécule de dioxine avec le récepteur Ah favorisait son élimination rapide par le foie. A faibles doses d'exposition, la fraction de tissus adipeux contrôle davantage l'élimination que le sang avec un risque plus grand d'accumulation des substances lipophiles dans l'organisme. De la même façon, le cas des paraffines a pu intriguer les toxicologues dans les années 1980 : le taux d'absorption des paraffines variant selon la dose³⁵.

Mais la pratique de la modélisation est aussi fortement dépendante des données disponibles et publiques³⁶. Cette dépendance, génératrice de difficultés dans la modélisation et de la persistance d'hypothèses par défaut, fournit d'ailleurs un argument aux critiques de la modélisation qui reprochent aux modèles l'absence d'un continuum de données permettant de les valider.

Une définition endocrinologique : faibles doses et variabilité

Pour autant, si les faibles doses sont souvent associées à des faibles niveaux d'exposition, tant dans le discours militant que dans le discours expert, les définitions rencontrées durant les entretiens mentionnent d'autres dimensions. Une définition davantage issue du monde de l'endocrinologie se profile pour faire des faibles doses le domaine de la variabilité par excellence. Dans ce cadre, le travail du biologiste, du toxicologue et de l'endocrinologue consiste à partir d'observations non conventionnelles (une allure non-monotone d'une courbe dose-réponse) pour aller vers la caractérisation de l'imprévisible.

Pour un toxicologue cinéticien par exemple, la question des faibles doses ne peut pas être réduite à celle d'une exposition à de faibles concentrations. Les faibles doses font pour lui surtout appel à la toxicité intrinsèque d'une substance, d'une part, et à la variabilité interindividuelle des réponses à cette toxicité induisant des effets chroniques, d'autre part.

Cette caractéristique de la variabilité des effets observés à faibles doses est encore davantage mise en avant par le point de vue de l'endocrinologie. D'un point de vue socio-historique, la réactivation de la controverse sur les faibles doses est indissociable de la montée en puissance des perturbateurs endocriniens, visibles dès les années 1970 mais davantage débattus à partir des années 1990 qui marque le processus d'institutionnalisation de leur évaluation aux États-Unis. Cette intrusion des perturbateurs endocriniens dans le monde des substances à risque s'accompagne de l'arrivée de nouveaux acteurs dans le domaine et, en particulier, des endocrinologues. Face aux toxicologues, des sociétés savantes d'endocrinologie et des chercheurs revendiquent leur droit à la parole et critiquent le réductionnisme de l'approche toxicologique classique³⁷. Les politiques de la recherche influencent également des parcours et des reconfigurations comme cela nous a été rappelé par un endocrinologue américain qui a jugé déterminant l'impact des politiques de recherche de l'ère Reagan orientées vers la science utile sur l'arrivée de biologistes et d'endocrinologues dans le domaine plus appliqué de la toxicologie et de l'évaluation de risque. Comme cela a déjà été montré à de multiples reprises par la sociologie des problèmes publics et des professions, l'émergence d'un problème public est très souvent le fruit de mobilisations sociales, de luttes de concurrence dans la définition du problème et de redistribution de la parole légitime sur ce problème. La controverse sur les faibles doses de perturbateurs endocriniens peut ainsi être interprétée comme la montée du groupe social des endocrinologues dans l'évaluation des risques. C'est aussi dans ce sens que l'on peut lire l'appel récent de plusieurs sociétés savantes pour élargir « le domaine de la toxicologie » à « l'expertise d'un large rayon de disciplines scientifiques et cliniques »³⁸.

³⁵ Les paraffines sont ainsi absorbées en totalité à faible dose.

³⁶ Richard Judson, « Public databases supporting computational toxicology », *Journal of Toxicology and Environmental Health Part B*, 2010, 13, p. 218-31.

³⁷ Diamanti-Kandarakis E. *et al.*, « Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement », *Endocrine Reviews*, 2009, 30(4), p. 293-42.

³⁸ American Society of Human Genetics, American Society for Reproductive Medicine, Endocrine Society, Genetics Society of America, Society for Developmental Biology, Society for Pediatric Urology, Society for the Study of (note de bas de page - suite)

La signification endocrinologique donnée à la notion de faibles doses se distingue encore des usages métrologiques que nous avons décrits ci-dessus. Ainsi, un endocrinologue dit ne pas être convaincu par une définition des faibles doses comme une gamme de doses d'un ordre similaire à celui de la population générale. Pour lui, une telle définition conduit à utiliser des systèmes expérimentaux dans lesquels les animaux sont exposés à des doses se rapprochant de l'exposition humaine en environnement général. Or, il remarquait qu'une telle vision expérimentale faisait l'impasse sur les différences hormonales entre les animaux et les humains. Une deuxième définition lui semble tout aussi peu appropriée, à savoir : définir les faibles doses comme doses-réponses non-monotones. Celle-ci aurait le défaut de n'être valide que localement, en fonction des domaines et des niveaux. Pour l'endocrinologue, les faibles doses renvoient au fait que les hormones agissent à travers des récepteurs, des protéines limitées en abondance, saturables par définition. L'émergence des faibles doses est donc fortement dépendante de la découverte des récepteurs hormonaux, depuis celui des estrogènes en 1961 jusqu'à la découverte, plus récente, des récepteurs thyroïdiens. L'impact de la découverte progressive de ces récepteurs est mentionné par certaines des personnes rencontrées (avec le cas de Beaulieu en France).

[...] tous ces systèmes de communication, de régulation des événements qui ont été découverts avec les hormones, est contrôlé par un système classique, qui est connu depuis longtemps, qui est le système de rétrocontrôle et de feedback. Donc ça, ça avait été une vraie avancée conceptuelle dans la biologie, c'est-à-dire que en fait, on a une capacité d'autorégulation. Et cette capacité d'autorégulation, est faite justement pour contrôler finalement la variabilité de tout, puisque tout phénomène soumis à une variabilité, toute observation, on est exposé à tout événement de façon variable et que donc l'organisme, enfin les êtres vivants finalement, se sont organisés pour pouvoir contrôler cette variabilité et faire qu'on puisse rester dans ce qu'on appelle les régulations homéostasiques [...] c'est un système de régulation entre le défaut et l'excès. Donc les deux situations peuvent se produire lorsqu'il y a défaut, et lorsqu'en médecine, en clinique, on s'intéresse aux régulations hormonales, on voit qu'il y a des pathologies qui sont induites par un défaut hormonal, il y a d'autres pathologies complètement différentes qui sont induites pas un excès hormonal. [...] pour en revenir à une substance exogène, xénobiotique, et aux propriétés hormonales, on peut très bien imaginer qu'une dose X, elle puisse entraîner un effet, qu'à une dose Y qui serait supérieure, [...] par les processus de rétrocontrôle l'effet n'existe plus [...] ce qui n'empêcherait pas qu'à une dose encore plus élevée, il y ait un effet délétère parce qu'on est en capacité d'excès, en sachant que l'effet délétère qui va se produire à la forte dose peut être différent de celui de la faible dose. – Un épidémiologiste.

Cette approche dynamique des faibles doses s'appuie sur un certain nombre d'hypothèses sur les mécanismes qui contrôlent les niveaux d'hormones au sein de l'espèce humaine et des espèces animales. Et ce qui ferait la caractéristique des faibles doses serait que l'élucidation de ces mécanismes est rendue plus compliquée au regard de la variabilité interindividuelle et inter-espèce très forte des niveaux d'hormones (ex. thyroïde). On peut remarquer pour conclure ce point que le même argument de la variabilité et, en particulier, des différences hormonales entre les espèces a pu aussi être évoqué par des experts contestant la robustesse des observations à faibles doses.

**LES FAIBLES DOSES, UNE REVOLUTION DE PARADIGMES OU UNE
CONCATENATION DE SYSTÈMES EXPÉRIMENTAUX ET D'ASSEMBLAGES ?
LES FAIBLES DOSES COMME CONCEPT-FRONTIÈRE**

Un leitmotiv important des controverses sur les faibles doses consiste à faire référence à des « changements de paradigme », voire à des « crises de paradigme ». Il était donc important de revenir sur cette mobilisation de la notion de « paradigme » et ce qu'elle désigne pour les acteurs.

Si le terme de « paradigme » est utilisé par les acteurs eux-mêmes pour accréditer un processus de changement ou, au contraire, le contester, il est également central dans l'histoire et la sociologie des sciences où il est indissociable du nom de Thomas Kuhn. Pour ce physicien et historien des sciences, un paradigme est un ensemble cohérent de lois et de concepts, de méthodes expérimentales et de croyances théoriques. Il fonde le quotidien de la pratique et des savoirs d'une « science normale ». Il existe cependant des périodes de crise où, dans une communauté scientifique jusqu'alors soudée, s'affrontent deux — ou plus — paradigmes incommensurables : c'est ce qui pour Kuhn caractérise les périodes de « révolution scientifique ». Historiquement, le passage d'une vision géocentrique à une vision héliocentrique de l'Univers, ou encore le passage de la mécanique newtonienne à la mécanique relativiste, en sont des exemples prototypiques. *A posteriori* on peut constater que la rupture peut naître dès lors qu'une anomalie entre en contradiction fondamentale avec le paradigme en vigueur³⁹.

Dans une démarche kuhnienne, les faibles doses sont l'*anomalie* qui fait exploser la doctrine toxicologique de référence, fondée sur le précepte de Paracelse⁴⁰, sur une évaluation substance par substance, sur la sélection d'un mécanisme d'action plutôt que sur une vision intégrée des différents mécanismes d'actions possibles, et sur le modèle animal. On comprend alors l'intérêt pour des réformateurs de la science réglementaire de mobiliser le langage du « paradigme » dans la mesure où il leur permet de marquer la différence, de désigner des points de rupture et d'annoncer un changement.

Si la notion de « paradigme » est mobilisée par les acteurs eux-mêmes de la science dans un objectif politiques de mobilisation, le concept a également été discuté par la communauté des historiens et des sociologues des sciences. Les *social studies of science* (STS) ont remis en cause l'image de disciplines scientifiques ordonnées selon une structure conceptuelle bien définie par un paradigme. Pour l'historien des sciences Hans-Jörg Rheinberger, on a davantage affaire à un réseau expérimental qu'il définit en ces termes:

What holds it together is not its vertical relation to a hidden referent but its horizontal concatenation, both in time and in space. Its cohesion is due to, and reaches exactly as far as, the circulation and the exchange of epistemic entities, model compounds, technical subroutines, and tacit knowledge throughout the network. ⁴¹

Dans l'optique que nous proposons, les faibles doses ne sont pas un « référent caché » qui articuleraient de manière cohérente et homogène des pratiques de recherche et d'évaluation de risque. On pourrait sans doute aussi mobiliser avec une puissance heuristique plus forte la notion d'« assemblage » proposé par l'anthropologue Paul Rabinow pour décrire l'aventure française du séquençage du génome humain⁴². D'autres recherches en STS ont également mobilisé la notion d'objets- et de concepts-frontières, définis de façon assez lâche pour pouvoir être appropriés

³⁹ Thomas S. Kuhn, *La structure des révolutions scientifiques*, Paris, Champs Flammarion, 1983.

⁴⁰ « Toutes les choses sont poison, et rien n'est sans poison ; seule la dose fait qu'une chose n'est pas un poison. ».

⁴¹ Rheinberger H.-J., *Towards a history of epistemic things. Synthesizing proteins in the test tube*, Stanford (CA), Stanford University Press, 1997, p. 137.

⁴² Paul Rabinow, *Le déchiffrement du génome humain. L'aventure française*, Paris, Odile Jacob, 2000.

dans des pratiques hétérogènes⁴³. L'attention que les acteurs rencontrés ont mis à contextualiser la notion de faible dose et à en définir le caractère relatif plaide pour interpréter les « faibles doses » comme un concept-frontière.

De tels exemples de systèmes expérimentaux, d'assemblages disciplinaires et d'appropriations locales des faibles doses ont pu être mentionnés lors des entretiens. Un toxicologue spécialiste des effets neurotoxiques des substances chimiques affirmait par exemple qu'« il faut être à la fois toxicologue, chimiste, physiologiste ». Dans un autre cas, on a pu entrevoir le système expérimental sans laboratoire (ou *dry lab*, par opposition au *wet lab* de l'expérimentation *in vitro* ou *in vivo*) du toxicologue modélisateur qui va dépendre étroitement de la quantité et de la qualité des données rendues publiques par les industriels, les évaluations réglementaires, les évaluations de risque nationales et la littérature scientifique. La biologie des systèmes est déjà un assemblage disciplinaire (biologie computationnelle, biologie théorique, biologie du développement) qui se décline dans de multiples systèmes expérimentaux. Cette hypothèse sur la pluralité des systèmes expérimentaux est sans doute essentielle à documenter davantage au regard de l'importance que prend les débats sur les critères de discrimination des études dans l'évaluation de risque.

Cette enquête sociologique permet de voir un peu plus clair dans cette référence à des « changements de paradigme » invoqués par les acteurs dans l'objectif de les accréditer, ou de les contester. Il est désormais possible de décrire trois « paradigmes » différents auxquels peuvent alternativement faire référence les acteurs dans les controverses autour des « faibles doses » :

- D'une part la « crise » de la notion de seuil comme axiome et la question des mélanges de substances ;
- D'autre part, la pertinence de faire passer le point focal sur la durée et le moment de l'exposition ;
- Enfin la redéfinition de la notion d'effet critique adverse qui est une des conséquences de ce que certains commentateurs nomment le « paradigme de la toxicologie du 21^{ème} siècle ».

LA CRISE DU « PARADIGME » DU SEUIL ET LA QUESTION DES MELANGES

Parfois vécue comme un corollaire automatique de la diminution des seuils de détection analytiques qui ont permis de voir des phénomènes ignorés auparavant, la tendance à la diminution des seuils, valeurs-limites et autres concentrations réglementaires apparaît assez lourde pour les personnes rencontrées. Le plomb est ici la substance emblématique de cette diminution historique des seuils alors même que de nouveaux effets critiques étaient pris en compte par les approches réglementaires⁴⁴. Avant même d'entrer dans la controverse scientifique, beaucoup reconnaissent que cette tendance à la diminution des seuils réglementaires répond aussi à une diminution de l'acceptabilité sociale de certains risques dans les sociétés contemporaines. Inversement, si la tendance à la diminution des seuils est parfois critiquée par une partie des scientifiques et des experts pour aller au-delà de ce que les « faits scientifiques » montrent, on pourrait, comme nous l'a souligné un toxicologue, dire de la même façon que la fixation d'un seuil répond à un impératif social de production et d'innovations économiques qui ne peut se passer de l'usage de substances à risque.

⁴³ Susan L. Star, J. Griesemer, « Institutional ecology, "translations", and boundary objects: amateurs and professionals in Berkeley's museum of vertebrate zoology, 1907-1939 », *Social Studies of Science*, 1989, 19, p. 387-420; Ilana Löwy, « The strength of loose concepts – Boundary concepts, federative experimental strategies and disciplinary growth: the case of immunology », *History of Science*, 1990, 30(90), p. 371-96. L'intérêt de mobiliser cette notion de concept- et d'objet-frontière pour décrire le monde l'évaluation de risque tient précisément à l'agrégation de disciplines, savoirs et compétences ou encore de corps administratifs hétérogènes.

⁴⁴ Le plomb apparaît à de nombreux acteurs comme une substance dont l'évaluation complète a été réalisée, incluant une analyse coût/bénéfices et un chiffrage économique des effets imputables à une diminution de points de QI.

Avec les perturbateurs endocriniens, la pertinence même d'un seuil est interrogée par une partie de la communauté scientifique au regard de la variabilité des réponses et de la multiplicité des cibles. Les perturbateurs endocriniens reposent ainsi la question du positionnement de l'expert quant à l'acceptabilité sociale de ces expositions en adoptant une approche basée sur la précaution, sur une morale du refus de toute intrusion de substances chimiques étrangères dans un organisme vivant ou encore sur ce que d'autres experts défendront comme une approche basée sur la science.

Une des entrées majeures dans la remise en cause d'un « paradigme du seuil » hérité des tréfonds de la toxicologie est fournie par les formes non monotones arborées par certaines courbes doses-réponses. Une deuxième entrée pour annoncer la « crise du paradigme du seuil » repose sur les incertitudes liées aux risques d'exposition à des mélanges.

Les courbes doses-réponse non monotones et la question du seuil

Quand j'ai commencé à m'intéresser à l'hormésis, les seuls papiers qui s'intéressaient à l'hormésis, c'était la mise en évidence d'une courbe non monotone, suite à l'irradiation. C'est de là que c'est venu. Et il se trouve que ce qui a fait rebondir ces aspects-là, c'est le travail sur les perturbateurs endocriniens. Et pourquoi ça l'a fait rebondir ? parce que les perturbateurs endocriniens agissent sur différentes cibles [...] en même temps. – Un toxicologue.

Quand on entend quelqu'un discourir sur les faibles doses de ceci ou de cela, souvent on a l'impression qu'il raisonne comme si l'exposition était une catastrophe dans un univers blanc, alors que [...] l'hormésis, la formation d'anti-oxydant, [...] c'est un phénomène continu. Les réparations de chromosomes, cela se fait par milliard. [...] c'est un problème qui peut être relié à celui des expositions multiples, c'est-à-dire de la dynamique multiple de l'organisme. Dans certains des discours qu'il y avait sur les radiations, on faisait comme si effectivement il y avait une mer plate et puis tout à coup une vague. Alors que l'agression-réparation, c'est un système permanent et si vous admettez ça, c'est une façon de dire qu'il n'y a pas de 0. Et si vous dites qu'il n'y a pas de 0, ça veut dire que vous avez un effet aux très faibles doses – Un directeur scientifique d'agence

La filiation nucléaire de ces deux récits jusqu'à la mention des perturbateurs endocriniens dans le premier texte témoigne bien des effets du rebondissement de la question des faibles dans toute une série de disciplines. Le premier texte mentionne aussi un point de controverse possible entre les scientifiques à propos de la pertinence à accorder au niveau auquel les cibles s'expriment (niveau cellulaire ou niveau d'intégration plus grand comme l'animal).

Face aux observations de doses-réponses non linéaires, les toxicologues et les biologistes ont insisté sur les problèmes posés par les basculements d'échelles du niveau subcellulaire au niveau de l'organisme entier et par les difficultés posées par les transpositions des modèles animaux à l'humain. Mais les attitudes face à la pertinence toxicologique de ces courbes laissent à penser que des critères de jugements sensiblement différents sont appliqués par les uns et les autres. Pour certains, les incertitudes produites dans ces basculements d'échelle sont rédhibitoires à la pertinence toxicologique de l'étude :

Le peu que j'en ai vu, en tout cas quand on me parle de ces courbes en U ou de ces courbes non monotones pour les perturbateurs endocriniens, les quelques articles où ils en parlent, pour moi c'est toujours vu pas sous l'angle de l'organisme en entier. Donc c'est vrai que si on regarde un effet au niveau biomoléculaire ou cellulaire, on pourra montrer qu'il y a des inversions de courbes en fonction des doses. [...] si l'on regarde là encore l'ensemble de l'organisme, je ne suis pas sûr que ces effets-là ça tiennent, les courbes en U. [...] quand j'ai vu les publications qui mentionnent des

relations non monotones, c'était vraiment focalisé sur un effet très particulier. Et après quand les doses changent, ben forcément si on touche d'autres systèmes, d'autres organes, après il faut regarder l'ensemble quand même des équilibres – Un toxicologue.

Certaines attitudes envers la portée des courbes non monotones rejoignent la question de la pertinence toxicologique de phénomènes qui ne sont pas forcément reproduits et concernent des cibles précoces. Mais leur plausibilité biologique n'est pas exclue, ce qui ne n'obligerait pas à parler de « changement de paradigme ».

Les nouvelles acquisitions de connaissances scientifiques ne remettent pas du tout en cause ce qui a été acquis. Donc, les relations non monotones peuvent exister – ça ne me cause aucun problème – et ne remettent pas en cause ce que disait Paracelse, la dose fait le poison, ben c'est la réalité dans un très grand nombre de cas. Je veux dire, ce n'est pas incompatible – Un épidémiologiste

Pour d'autres enfin, l'allure de ces courbes représente un sérieux ébranlement des savoirs dans le domaine de la toxicologie :

[...] mais il faut bien voir d'abord un des éléments, c'est que ça remet en cause un dogme de la toxicologie, c'est par rien. Je veux dire, toute la toxicologie est fondée là-dessus : c'est la dose qui fait le poison, et l'évaluation du risque est fondée là-dessus. Donc des papiers qui remettent en cause ce dogme-là, secouent pas mal les consciences des scientifiques [...] – Un toxicologue

La question d'un seuil substance par substance pouvait encore être mise en relation avec le bruit de fond et l'historique des expositions :

Il ne peut pas y avoir de 0, parce que pour la même nuisance, vous avez déjà un niveau. Il peut ne pas y avoir de 0, parce que pour le même type de pathologie, vous avez déjà une série de causes possibles, une série d'agressions, etc. [...] Pour moi, raisonner en termes de seuil absolu, ça veut dire supposer qu'il n'y a pas d'exposition avant celle dont on est en train de parler. C'est la première hypothèse. C'est supposer qu'il n'y a pas d'autres cause à l'œuvre qui vont produire le même effet. Ça je pense que ... quand les gens raisonnent en termes de seuil absolu, ils ne vont pas au bout de ce raisonnement-là – Un directeur scientifique d'agence

Pour conclure avant de passer à l'épreuve des mélanges à laquelle nous invite ce dernier récit, les discussions sur la notion de seuil nous aussi ont permis de voir que si la notion de faibles doses est définie de manière contextuelle, il en va de même pour la notion de seuil. Par exemple, la régulation de l'exposition aux substances chimiques en milieu professionnel repose sur des comités d'experts dont la tâche tient précisément à fixer des seuils (généralement plus élevés que pour la population générale). Pour autant, cela ne signifie pas que les experts siégeant dans ces comités d'experts adoptent l'hypothèse d'un seuil dans tous leurs contextes de recherche et d'expertise. Autrement dit, le seuil peut être compris comme une hypothèse contextuelle de travail résultant de la nécessité règlementaire d'arbitrer.

Faibles doses et mélanges

Si certaines des personnes rencontrées ont voulu distinguer la question des faibles doses de celles des mélanges, d'autres y sont venues soit dès les premières phrases de cadrage de l'entretien, soit au cours de la discussion. La question des effets toxiques d'une exposition à des mélanges de substances est loin d'être confinée au laboratoire, elle est devenue aujourd'hui une demande pressante du monde associatif aux agences sanitaires, comme en témoigne cette activité de veille environnementale des surfeurs du pays Basque :

*Selon le Docteur Sylvie Pérès, responsable de la CSE du Pays Basque, la notion de « dose seuil » n'est pas valable ici car il s'agit plutôt d'un « effet cocktail » : c'est l'addition des micro-doses des différents polluants qui est dangereuse pour la santé et doit impérativement être prise en compte. Ce mode de toxicité chronique peut participer à l'aggravation des épidémies modernes que sont les cancers, les troubles de la fertilité, le diabète, l'obésité, certaines maladies neurologiques... La toxicité aiguë des polluants chimiques pourrait elle expliquer certaines allergies constatées au contact des eaux de baignade.*⁴⁵

Dans les disputes environnementales, la référence à la question des mélanges fait peu de cas des assurances données par les autorités réglementaires sur le respect des valeurs-limites des « résidus » ou des « traces » retrouvés dans l'alimentation. Car la question des mélange sous-tend non seulement la prise en compte de multi-expositions là où les seuils ont été fixés suite à une évaluation substance par substance, mais aussi la possibilité que quelque chose de plus que la simple additivité des substances prises une par une ne se produise. Les notions de synergie et de potentialisation symbolisent cette crainte d'une émergence incontrôlée.

La notion de synergie, parfois évoquée dans les débats sur les mélanges, porte en elle les stigmates de ce que des toxicologues du monde de l'industrie ont pu nommer une « falsification scientifique »⁴⁶. D'éminents biologistes, ayant joué un rôle majeur dans les alertes et la recherche sur les perturbateurs endocriniens dès la fin des années 1970, ont mis en avant cette notion en 1996 dans la revue *Science* avant de se rétracter quelques mois plus tard⁴⁷. Il n'est sans doute pas étonnant que la question a été la plus sensible pour un biologiste américain qui s'est refusé à l'employer pour définir les faibles doses, précisément en référence à la controverse suscitée par l'étude de 1996. Si « mathématiquement », le comportement de deux substances chimiques pouvait bien, dans certaines conditions, s'apparier à du synergisme, l'acceptabilité « politique » de la notion lui semblait loin d'être acquise.

Certains des acteurs rencontrés ont été moins prudents dans l'usage du terme d'effets synergiques et potentialisateurs. L'effet synergique et la potentialisation deviennent, comme dans les propos de ce toxicologue, le processus émergence par excellence dans ce qu'il a d'imprévisible. Mais il mentionne aussi que la caractérisation de ces types de mélanges fait laborieusement son chemin dans les agences sanitaires.

[...] ce qu'il est important de savoir c'est s'il peut y avoir des synergies, des potentialisations. Parce que l'effet additif à la limite, on peut relativement simplement le prédire, c'est-à-dire si on rajoute, une, plus une, plus une, plus une substance, on peut a priori dire, on va s'attendre à avoir la somme des effets. En revanche, les alertes il faut les avoir sur les effets synergiques et potentialisateurs. Et ça, on y travaille sur les pesticides, mais, on est loin de pouvoir... en dehors de démontrer qu'un cocktail de substances permet d'observer un effet génotoxique, alors qu'une substance, enfin, chacune des substances prises individuellement n'ont pas d'effet génotoxique, ça c'est le cadre de Périclès où on travaille avec l'ANSES. Mais, après comment on traduit ça en termes de protection de la santé ou d'évaluation, c'est une autre paire de manches – Un toxicologue.

⁴⁵ « Hydrocarbures, phtalates, détergents: des analyses confirment la pollution chimique du bord de mer », blog surf-prevention.com, 27 février 2011. Sur la constitution des surfeurs en sentinelles environnementales, voir Philippe Terral et Julien Weisben, « Ce que savent les surfeurs. Formes de traduction entre savoirs situés et registre expert dans le monde social du surf », In Yann Bérard, Renaud Crespin (dir.), *Aux frontières de l'expertise. Dialogues entre savoirs et pouvoirs*, Rennes, Presses Universitaires de Rennes, coll. « Res Publica », p. 101-113.

⁴⁶ Marty M. S., Carney E. W., Rowlands J. C., "Endocrine disruption: historical perspectives and its impact on the future of toxicology testing", *Toxicological sciences*, 2011, 120(S1), S93-S108.

⁴⁷ Arnold SF, Klotz DM, Collins BM, Vonier PM, Guillette LJ, McLachlan JA, « Synergistic activation of estrogen receptor with combinations of environmental chemicals », *Science*, 1996, 272, p. 1489-1492; McLachlan JA, "Synergistic effect of environmental estrogens: report withdrawn", *Science*, 1997, 277, p. 462-63.

Un autre toxicologue a pu faire le récit de son expérience d'une alerte dans un bassin céréalier suite au déclin de populations d'abeilles. Ses recherches sont parvenues à expliquer un facteur du déclin par un effet synergique et de potentialisation d'un insecticide et d'un fongicide qui avaient été évalué séparément. Son récit témoignait également d'un changement du regard du toxicologue qui se déplace vers des doses faibles et vers les cibles secondaires agissant par des mécanismes d'action différents que les cibles évaluées par la réglementation.

LES FAIBLES DOSES ET LA QUESTION DE LA DUREE

Tous les acteurs s'accordent à reconnaître l'importance prise par la question de la durée dans l'étude des pathologies contemporaines et dans l'évaluation de risque. Parmi les cinq questions posées par le *scientific statement* de l'*Endocrine Society* sur les perturbateurs endocriniens, trois font référence à la « durée » : l'âge à l'exposition (fenêtre de sensibilité), la latence entre l'exposition et l'effet, et les effets transgénérationnels par des mécanismes épigénétiques⁴⁸. Des ONG et des chercheurs invoquent un « changement de paradigme » de la « dose fait le poison » à la « durée fait le poison ».

Il convient néanmoins de distinguer deux acceptions du terme de « durée » recueillies dans les entretiens :

- Selon une première acception, les faibles doses font référence à une exposition chronique, une durée d'exposition continue à de faibles niveaux, partagée par la population générale (ex. exposition continue à des champs électromagnétiques et rayonnements de tout ordre – radiofréquences, basses fréquences, UV, ionisants). Une épidémiologiste a pu évoquer un « temps long », des « niveaux très bas », « partagés par la population générale »;
- Selon une seconde acception, les faibles doses font référence à une exposition lors d'une fenêtre de sensibilité à de faibles niveaux, à un fort niveau de variabilité de l'exposition en fonction de la sensibilité, et à des groupes particuliers. C'est cette deuxième acception qui a davantage attiré notre questionnement et sur laquelle nous revenons ci-dessous avec la question de l'origine fœtale des maladies.

L'extrait suivant issu d'un entretien avec un toxicologue montre que les deux acceptions peuvent être mobilisées simultanément :

[...] *l'exposition continue, enfin même si ce n'est pas toujours stable, en tout cas sur une période longue, et là d'un point de vue encore plausibilité, moi ça me parle le fait de dire d'être exposé à une substance de manière continue régulière. Mais là encore pas forcément à des faibles doses, à des doses actives, qu'il peut y avoir des effets plus cumulatifs qui font qu'il y a un moment où l'on va exprimer une pathologie parce qu'on est continuellement soumis aux effets de cette substance. [...] Tant qu'on est en dessous de la dose active, même pharmacologiquement, un médicament, si on atteint pas une dose, on a beau prendre le médicament pendant 6 mois, si on n'atteint pas la dose pharmacologiquement active, on va pas avoir d'effets sur notre pathologie. Donc il faut bien atteindre un certain seuil. [...] je pense qu'on se pose des questions sur des expositions à un moment donné pas forcément sur le long terme, enfin ça rejoint les expositions in utero, pendant des fenêtres critiques, donc là on peut effectivement avoir des expositions pendant une période courte avec des effets qu'on va voir apparaître plusieurs années, plusieurs décennies après. [...] Mais là encore pour moi c'est des expositions à des doses, au moment où ça se passe pendant la fenêtre sensible, à des doses actives – Un toxicologue*

⁴⁸ Diamanti-Kandarakis E. et al., « Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement », *art. cit.*, les deux autres caractéristiques étant l'exposition à des mélanges et les dynamiques de réponses aux doses (effets plus prononcés aux faibles doses qu'aux fortes doses).

Les faibles doses, le paradigme des origines fœtales des maladies à l'âge adulte et les effets transgénérationnels

La question des faibles doses croise fréquemment celle de l'origine fœtale des maladies. Cette seconde notion est rendue indifféremment sous les appellations d'origines « fœtales » ou « développementales ». Le travail bibliographique fait apparaître que l'intérêt pour les expositions fœtales aux substances chimiques renvoie, pour les auteurs des études et revues, à un « paradigme ».

La notion au centre de ce « paradigme » est celle de « plasticité développementale » du fœtus aux déterminants environnementaux et sociaux à certaines périodes de susceptibilité. L'implication de mécanismes d'action épigénétiques vient compliquer le discours public sur les déterminants « génétiques », d'abord définis comme des modifications du génome (quête scientifique et pharmacologique des polymorphismes génétiques) mais aujourd'hui incluant des modifications de l'expression de certains gènes (phénotype) à une échelle temporelle beaucoup plus courte que celle de l'évolution. Dans une certaine mesure, l'épigénétique raccourcit le temps nécessaire (effets transgénérationnels) à ce que les déterminations environnementales s'impriment sur le matériel génétique.

Partant des savoirs préexistants sur l'impact de l'exposition prénatale au tabac et à l'alcool sur l'issue de la grossesse (malformations, anomalies fonctionnelles) et sur l'épidémiologie de la nutrition en Grande-Bretagne, le champ des recherches s'est profondément développé, notamment dans le domaine de la santé environnementale. Fortement accrochée à des événements scientifiques tels que les *Precautionary Principle Toxicology* (Faroe Islands, 2007 ; Miami, 2009 ; Paris, 2011) dans le domaine de la santé environnementale depuis lors, l'hypothèse des origines fœtales des maladies est en effet issue de l'épidémiologie et, en particulier, de l'épidémiologie de la nutrition en Grande-Bretagne, sans rapport quelconque avec la notion de dose. C'est en effet dans les années 1980 qu'une équipe d'épidémiologistes propose l'hypothèse d'une relation de causalité entre le faible poids mesuré à la naissance et le développement de pathologies ou de facteurs de risque comme l'obésité, les maladies cardiovasculaires, et la pression artérielle à l'âge adulte. Connue sous le nom de *Barker hypothesis*⁴⁹, cette association entre vie fœtale et maladies à l'âge adulte va peu à peu générer un ensemble de recherches bien au-delà des frontières de l'épidémiologie de la nutrition. Si l'écho de l'étude de Barker résonne aussi loin, c'est aussi qu'elle est le produit d'un design quasi-unique au monde dans sa temporalité : l'étude d'une cohorte suivie depuis la naissance des premiers individus en 1946 tout au long de leur trajectoire et dont la revue *Nature* a célébré le 65^{ème} anniversaire⁵⁰. Le mois de mars 2011 a aussi vu la naissance d'une cohorte similaire en France, la cohorte Elfe, dont le suivi (que certaines personnes rencontrées ont regretté ne voir débuter qu'à la naissance et non *in utero*) devrait amener une meilleure compréhension des expositions périnatales aux polluants environnementaux, nutritionnels et infectieux sur une vie entière.

Très liée au « paradigme » des origines fœtales des maladies, mais puisant à l'histoire du médicament plus qu'à l'épidémiologie de la nutrition, la mise en évidence de la méthylation de l'ADN et de mécanismes d'action épigénétique a également attiré l'attention sur la question de la durée et, par là, a mis au défi l'évaluation de risque⁵¹. Pour certains experts rencontrés, l'épigénétique représente une « vraie révolution » qui remet au goût du jour la persistance du lamarckisme et permet l'excavation des travaux de 1943 de Waddington sur la canalisation

⁴⁹ DJP Barker *et al.*, « Weight in infancy and death from ischaemic heart disease », *Lancet*, 1989, September 9, p. 577-80.

⁵⁰ Helen Pearson, « Study of a lifetime », *Nature*, 471, p. 20-24.

⁵¹ Un récent papier demandait ainsi que les tests d'évaluation des substances chimiques, des médicaments et des cosmétiques évaluent ce que l'auteur appelait les « DNA methylation-modifying agents », Moshe Szyf, « The implications of DNA methylation for toxicology : toward toxicomethylomics, the toxicology of DNA methylation », *Toxicological Sciences*, 2011, 120(2), p. 235-55.

(*buffering system*). Les débats actuels sur les faibles doses ont donc des ramifications lointaines, telle la théorie de l'évolution et les apports de la biologie théorique pour une nouvelle « synthèse »⁵², qui n'ont parfois aucun rapport avec l'évaluation de risque sanitaire mais qui n'en informent pas moins la hiérarchisation des objets de recherche, des objets d'alerte et des effets sanitaires.

Il est intéressant de noter que la principale critique recueillie à propos de ce « paradigme » est assez similaire à celle qu'opposaient les critiques du tout génétique. Le « paradigme des origines fœtales des maladies » est en effet taxé de déterminisme fort, qui déculpabiliserait la population et les autorités en renvoyant la cause à une exposition biologique, là où le levier d'action devrait être ceux des comportements et des politiques publiques.

UN NOUVEAU PARADIGME POUR LA TOXICOLOGIE DU 21^{ÈME} SIECLE : VERS UNE REDEFINITION DES EFFETS ADVERSES ?

Le rapport *Testing toxicity* (2007) du *National Research Council*⁵³, a joué un rôle majeur dans la promotion et la réception de ce que les commentateurs nomment un nouveau « paradigme pour la toxicologie du 21^{ème} siècle » reposant sur un usage massif des méthodes *in vitro* intégrées dans le *high-throughput screening* des substances chimiques⁵⁴, dont on cherche à caractériser le *toxicity pathway*, à travers le signalement de *non apical endpoints*⁵⁵. Ce « paradigme » est plus précisément une « vision » de l'avenir, qui oriente dès à présent dans les stratégies de tests. C'est précisément cette démarche qui a été adoptée par l'*Endocrine Disruptors Screening Program* de l'EPA pour la première phase de sélection et hiérarchisation des perturbateurs endocriniens aux États-Unis. Dans l'Union européenne, la régulation des cosmétiques et la promotion du bien-être animal dans l'expérimentation des substances chimiques représentent également un puissant levier pour la validation des tests *in vitro*.

Une des caractéristiques majeures de ces biotechnologies regroupées sous l'idée d'un « paradigme » est la précocité. À l'ère du protéome, le toxicologue va désormais chercher au niveau de la réaction de protéines, c'est-à-dire très en amont des effets adverses traditionnels de la toxicologie. Et, comme un toxicologue nous le faisait remarquer lors d'un entretien, cette tendance semble accentuée pour les faibles doses, pour lesquelles les « cibles [...] » sont plus des mécanismes que des pathologies.

Dans ce troisième « paradigme », il est également question de la réorganisation des mondes de la toxicologie autour d'une tension entre la clinique et le modèle animal d'une part, et la molécularisation de la toxicologie, d'autre part. Certains de nos interlocuteurs soulèvent une tension dans la toxicologie française du 21^{ème} siècle entre une toxicologie inspirée de la clinique, héritière des enseignements donnés dans les écoles vétérinaires, et une toxicologie des systèmes, résultat des transformations de la biologie contemporaine. Un directeur scientifique d'agence reconnaissait que :

plus qu'une révolution, c'est un changement de génération, les outils circulent et gommant les oppositions disciplinaires frontales.

⁵² Snaït Gissis et Eva Jablonka (eds), *Transformations of Lamarckism. From subtle fluids to molecular biology*, MIT Press, 2011.

⁵³ NRC, *Testing toxicity in the 21st century. A vision and a strategy*, Washington, National Academy Press, 2007.

⁵⁴ Qui correspond à la traduction à la toxicologie environnementale des méthodes de *screening* des molécules candidates pour la recherche thérapeutique en pharmacologie.

⁵⁵ Voir en particulier le commentaire du rapport dans Kim Boekelheide, Sarah N. Campion, « Toxicity testing in the 21st century: using the new toxicity testing paradigm to create a taxonomy of adverse effects », *Toxicological Sciences*, 2010, 114(1), p. 20-24.

Dans une certaine mesure, on peut supposer que l'arrivée de la biologie des systèmes dans la toxicologie bouscule les équilibres sociaux préexistants entre écotoxicologie, toxicologie animale et toxicologie humaine en revendiquant une approche interdisciplinaire.

Là encore, les perturbateurs endocriniens semblent jouer un rôle majeur et sont fortement associés à l'émergence d'un nouveau « paradigme ». Cette affinité est par exemple évoquée par des toxicologues de la *Dow Chemical Company* qui, à l'occasion du cinquantenaire de *Society of Toxicology*, expliquaient que les perturbateurs endocriniens :

*ont conduit à un paradigme fondamentalement différent des tests de toxicité ainsi qu'à une bonne quantité de recherche fondamentale sur les mécanismes de la toxicité médiatisée par le système endocrinien.*⁵⁶

Mais ne nous y trompons pas, le changement de « paradigme » ne proviendrait pas tant, du point de vue de ces auteurs, des effets adverses observés à des faibles doses de toxiques ciblant le système endocrinien. Sur ce plan de la preuve des effets (cancer du sein et déclin de la production spermatique sont les deux exemples choisis), les toxicologues de *Dow* ont plutôt tendance à penser que des approches *weight-of-evidence* ont infirmé les premières alertes. Le changement de paradigme proviendrait surtout de la nouvelle manière d'envisager les stratégies de tests :

*The new emphasis on endocrine disruption also marked the beginning of a fundamental change away from the traditional outside-in approach in toxicology in which adverse outcomes are identified first followed by mechanistic research to understand these effects. With endocrine disruption came a reversed approach in which identification of mechanism came first followed by research to define possible consequences of activating these mechanisms.*⁵⁷

Ce troisième « paradigme » est loin d'être homogène⁵⁸, il se distribue dans les stratégies d'appropriation des outils et concepts de la toxicologie *in vitro* par la recherche académique, la recherche industrielle et l'évaluation réglementaire. Certains des promoteurs de ce changement de paradigme peuvent d'ailleurs être assez peu enclins à accréditer l'idée d'effets à faibles doses. Par exemple, Thomas Hartung (ancien directeur de l'ECVAM⁵⁹) annonce une *evidence-based toxicology* armée des méthodes alternatives qui reposerait davantage sur le modèle classique de la relation linéaire avec seuil et de la chasse aux faux-positifs que d'une croisade contre les substances à faible dose⁶⁰. Historiquement ce « paradigme » prend certainement sa source dans les systèmes expérimentaux imaginés par l'industrie des cosmétiques, du médicament, puis des substances chimiques pour augmenter le rendements des substances intéressantes pour le développement de médicaments et de substances chimiques, d'une part, et se conformer à la réduction de l'usage de l'expérimentation animale imposés par les autorités européennes de régulation, d'autre part. Ces systèmes expérimentaux sont aujourd'hui validés, avec plus ou moins de chances de succès, dans un processus d'appropriation par la science réglementaire à des fins de sélection et de hiérarchisation des pesticides et des substances chimiques que contiennent les produits de consommation. La finesse acquise dans la compréhension de certains mécanismes d'action a en même temps déplacé le curseur de l'effet critique de l'effet visible (pathologique ou tout autre effet gênant pour la commercialisation d'un produit) vers des effets plus précoces.

Dans nos entretiens, les positions étaient assez partagées sur les usages de la biologie des systèmes dans l'évaluation de risque. Pour plusieurs toxicologues, la recherche d'effets de plus en

⁵⁶ Marty M. S., Carney E. W., Rowlands J. C., "Endocrine disruption: historical perspectives and its impact on the future of toxicology testing", *Toxicological sciences*, 2011, 120(S1), S93-S108.

⁵⁷ Ibid.

⁵⁸ A plus forte raison si on approche la biologie des systèmes dans toutes ses applications jusqu'à la biologie synthétique, Jane Calvert, Joan H. Fujimura, « Calculating life? Duelling discourses in interdisciplinary systems biology », *Studies in the History and Philosophy of Biological and Biomedical Life Sciences*, 2011, 42, p. 155-63.

⁵⁹ European Center for the Validation of Alternative Methods, Ispra.

⁶⁰ Par exemple Thomas Hartung, « From alternative methods to a new toxicology », *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2011, doi:10.1016/j.ejpb.2010.12.027

plus précoces fait perdre de vue la notion d'effet *adverse*, effet critique par excellence, définie par l'anatomo-pathologie animale. Les études *in vitro* sur les mécanismes d'action leur semblaient de peu d'intérêt pour l'évaluation de risque.

Cette réticence se double pour certains d'un « fossé » entre la recherche académique et le monde de l'évaluation des risques. Ce fossé tient principalement à des critères d'évaluation différents entre ces deux mondes, les chercheurs étant « poussés » à aller vers les mécanismes d'action, pour des raisons de publication, là où l'évaluateur de risque aurait besoin de la caractérisation d'un effet *adverse* cliniquement défini. Les plus aguerris à l'expertise en évaluation de risque ont pu faire part des difficultés à traiter une littérature hétérogène de ce point de vue, entre les études normées de l'évaluation réglementaire jusqu'aux études de recherche fondamentale, en passant par une multitude d'études mixtes variant entre mécanismes d'action et effets critiques cliniques.

Pour d'autres toxicologues, il faudrait au contraire prendre au sérieux les effets biologiques observés à des stades sublétaux en ce qu'ils peuvent « annoncer » ou favoriser des pathologies ultérieures. Un des arguments avancés pour justifier cette approche a été de mettre en avant la spécificité des processus étudiés à faibles doses là où la toxicologie des fortes doses « inonde » l'organisme de toxiques et ne permet pas de caractériser des réponses pléiotropiques, qui touchent plusieurs cibles et tissus simultanément, à l'exemple des perturbateurs endocriniens.

Ces deux positions apparaissent assez structurantes et mériteraient un examen plus approfondi. Il serait en particulier intéressant de voir comment les prises de position sur une définition restreinte (clinique) des effets critiques ou une définition élargie à des effets biologiques précurseurs sont reproduites dès lors que la controverse sur les faibles doses s'achemine vers des débats autour de la précaution.

Ce travail fait l'hypothèse que la controverse sur les faibles doses est plus l'effet de la circulation des savoirs, des outils et des savoirs entre communautés de pratiques hétérogènes que le produit de l'affrontement entre plusieurs paradigmes. Il n'y a pas d'incommensurabilité entre les trois « visions » présentées ci-dessus, les personnes rencontrées pouvant très bien argumenter en puisant tour à tour dans les mondes du seuil et des mélanges, des origines développementales des maladies et de la biologie des systèmes. Les faibles doses apparaissent comme un reconfigurateur, un concept-frontière, permettant d'articuler dans un sens ou dans l'autre ces trois mondes dans le cas d'un risque particulier ou d'un contexte d'évaluation de risque particulier. Dans ces cas, les acteurs entrent davantage dans la controverse avec des combinatoires de la preuve différentes et des façons propres de hiérarchiser les sources d'incertitude et de certitude qu'avec des « paradigmes ». Une question pour la recherche en sciences sociales pourrait consister à analyser comment ces combinatoires de la preuve s'inscrivent aussi dans des systèmes expérimentaux et des parcours de recherche.

LA HIÉRARCHISATION DES RISQUES

Dans un contexte politique de réduction des dépenses publiques, la hiérarchisation des risques fait l'objet de toutes les attentions de la part des gestionnaires du risque. Face à cette demande politique aux agences sanitaires et, plus largement, aux scientifiques, il était intéressant de voir comment celle-ci est reçue par les experts rencontrés et quelles grilles de hiérarchisation ils peuvent proposer.

C'est bien souvent vers des combinatoires multicritères de hiérarchisation que les acteurs mettent en avant dans les entretiens. Pour la hiérarchisation des substances chimiques, un toxicologue énonce par exemple que le critère du volume de production, central dans le règlement REACH, peut être avancé avec d'autres critères : les fortes expositions (expositions professionnelles typiquement), les associations de substances rencontrées dans l'environnement, ou encore les concentrations d'usage et la toxicité. Mais ce processus de hiérarchisation doit aussi passer, pour lui, par un travail sur les occurrences spatio-temporelles de manière à prendre en compte alertes et signaux non prévus dans les grilles de hiérarchisation. Cette question des signaux d'alerte et des processus émergents est soulignée par une épidémiologiste qui met en garde contre toute bureaucratisation excessive de la hiérarchisation dont le risque est de laisser passer des risques émergents.

Pour rester dans une approche sociologique, il semble utile de revenir à nos hypothèses de départ pour garder à l'esprit que la hiérarchisation est un processus social émergent, la formalisation d'un outil de hiérarchisation ne représentant qu'un état des rapports sociaux en présence demandant en outre à être approprié. C'est d'abord sur ce processus émergent de la hiérarchisation que nous entamons ce chapitre avant de présenter deux grands modes de hiérarchisation, ni exhaustif, ni exclusif de toutes les combinatoires de hiérarchisation que nous avons pu retrouver dans les entretiens.

HIERARCHISATION DES RISQUES ET EMERGENCE : SANTE PUBLIQUE, OBJETS DE LA RECHERCHE ET SELECTION DES EFFETS CRITIQUES DE L'EVALUATION

En-deçà de la question spécifique de la grille d'entretien portant sur la hiérarchisation des risques, le retour réflexif des personnes rencontrées sur leur parcours de recherche et leur activité présente a permis de deviner des processus d'émergence triangulaire marqués par la codétermination des effets critiques de l'évaluation de risque (spécifiés dans un contrat de saisine), des problèmes de santé publique et des logiques de sélection des objets de la recherche.

C'est à la lumière de ce processus de codétermination que l'on peut, par exemple, comprendre l'émergence des impacts neurologiques et comportementaux d'une exposition à des substances chimiques sur l'agenda à venir des agences sanitaires. Pour un endocrinologue américain, le choix de travailler à une recherche appliquée au rôle des hormones thyroïdiennes dans le déclenchement de troubles tels que l'hyperactivité, les troubles de la cognition et les difficultés d'apprentissage, ou encore l'autisme se comprend au regard du poids réel et/ou perçu que ces questions ont acquis sur l'agenda de la santé publique aux États-Unis. Dans ce pays, l'augmentation de fréquence de diagnostics pour des troubles neurocomportementaux (de type syndrome de déficit de l'attention ou autisme) parmi la population pédiatrique a généré des mobilisations sociales et des programmes de recherche dont le produit alimente aujourd'hui de nouvelles alertes. Ces effets critiques tendent ainsi à être inscrits sur l'agenda des agences d'évaluation de risque.

De la même façon, l'arrivée de l'obésité dans le champ des effets critiques dont on suspecte une origine environnementale (prise ici au sens large des substances jusqu'aux styles de vie comme le

régime alimentaire) est indissociable du poids de santé publique de ce trouble et de sa catégorisation comme « épidémie ».

On pourrait lire un processus de codétermination similaire avec l'émergence des troubles de la reproduction sur l'agenda dans agences sanitaires. Certes, la question de la reprotoxicité et son incursion dans le domaine de l'évaluation des risques est assez ancienne (elle débute avec l'affaire de la thalidomide dans les années 1960), mais la controverse sur le déclin de la production et de la qualité spermatique⁶¹, la construction de nouvelles catégories comme le syndrome de dysgénésie testiculaire et, surtout, l'émergence des perturbateurs endocriniens dans le cadre des troubles de la reproduction lors de la conférence de Wingspread de 1991 ont contribué à construire un problème de santé publique demandant des explications sur les risques environnementaux.

La hiérarchisation de tous ces cas reposent sur la codétermination des trois logiques sociales mises en avant dans nos hypothèses de départ :

- Des mobilisations scientifiques et sociales qui produisent une demande sociale ;
- La requalification d'objets de recherche dans le cadre de la santé environnementale (recherche des causes environnementales) ;
- La « valse » des effets critiques et des objets d'alertes (événement sanitaire ou produit de consommation) comme l'évolution de la notion de perturbateurs endocriniens depuis 1991 le laisse présager avec la découverte de cibles sur tous les compartiments hormonaux (et non plus seulement sur les récepteurs des œstrogènes).

Venons-en aux deux combinatoires de hiérarchisation que nous avons privilégiées dans le travail sur les entretiens (ni exhaustives de l'ensemble des points de vue, ni exclusives l'une de l'autre).

UNE HIERARCHISATION DES RISQUES PAR LE POIDS EN SANTE PUBLIQUE

La première combinatoire s'inscrit dans une démarche de santé publique. Par approche de santé publique il faut comprendre une hiérarchisation des risques en fonction du poids de pathologies ou facteurs de pathologies dans le poids global des maladies et facteurs de risque. Cette approche de santé publique était le plus souvent appuyée sur une perspective globale dans laquelle les hiérarchisations des pays du Nord ne sont qu'un ensemble de hiérarchisation parmi d'autres. De ce point de vue, la question des faibles doses semblait relativement mineure à ces acteurs comparativement à l'accès à l'eau, aux soins, à la nourriture et aux maladies infectieuses. Pour une des personnes rencontrées, faire une étude sur l'impact du bisphénol A parmi des populations africaines pourrait être assimilé à une « faute grave en santé publique ».

C'est une perspective assez similaire, quoique plus restreinte, qui a pu conduire un expert à relativiser l'importance des expositions à faibles doses dans la population générale par rapport aux risques en milieu professionnel.

Cette approche de santé publique alimente les débats autour des faux positifs et sur l'intérêt de hiérarchiser des associations faibles obtenues dans des études épidémiologiques ne procurant pas le meilleur niveau de preuve. Un épidémiologiste faisait remarquer que sa discipline ne pouvait, après le tabagisme, la consommation d'alcool et les expositions professionnelles particulières, que mettre en évidence des risques de plus en plus faibles dans les sociétés occidentales. Dans ce contexte, la hiérarchisation se déroule dans un contexte épidémiologique où le choix se fait entre un risque faible et un autre risque faible.

C'est aussi dans cette approche que la toxicologie du signal hormonal et des effets sur les protéines de la communication hormonale pourra être jugée trop « sécuritaire » par rapport à l'anatomo-pathologie du toxicologue clinicien.

⁶¹ Bernard Jégou, Pierre Jouannet, Alfred Spira, *La fertilité est-elle en danger ?*, Paris, La Découverte/Inserm, 2009.

UNE HIERARCHISATION PAR LES GROUPES LES PLUS SENSIBLES : LA QUESTION DES VULNÉRABILITÉS

Les vulnérabilités sont la deuxième combinatoire de hiérarchisation qui a recueilli notre attention lors du travail sur les entretiens. Il orientait déjà fortement notre questionnement de départ. Comme sociologues, nous ne nous sommes pas privés de questionner nos interlocuteurs sur les facteurs sociaux de distribution des risques. Le risque faible n'est peut-être qu'une moyenne qui cache des « points chauds » ou « noirs » selon les appellations, ou encore des gradients sociaux. Cet aspect a été soulevé par un directeur scientifique d'une agence qui mentionnait l'accumulation de risque dans certaines zones socio-économiques génératrice d'iniquité environnementale. Les avancées de l'épidémiologie contextuelle ont été reconnues mais il faut bien reconnaître que la vulnérabilité n'est pas tant définie par des critères socio-économiques que par les codéterminations gènes/environnement⁶².

En fait quand on parle de vulnérabilité, il y a aucune raison qu'on limite ça à la génétique. En pratique, il y a beaucoup de travaux qui pour l'instant cherchent effectivement des interactions liées à des polymorphismes génétiques et des facteurs de risque environnementaux. Alors, effectivement, comment tout ça peut se raccrocher aux faibles doses ? [...] l'idée c'est, et si donc on prend en compte des phénomènes, enfin, des facteurs de vulnérabilité, alors on peut penser que des sous-groupes de gens ne sont pas finalement avec un risque si bas. C'est-à-dire en gros, tout le monde est à un risque très bas, sauf une petite fraction des gens. Et alors ceux-là, ils sont à un risque beaucoup plus élevé et si on peut les identifier, c'est plus significatif et on trouve des risques plus élevés. En pratique pour l'instant, la recherche sur les facteurs de risque génétiques est difficile, les résultats sont [...] décevants, ou, [...] en tout état de cause, modérés [...] – Une épidémiologiste.

Dans ce contexte, les promoteurs du « paradigme » des origines fœtales des maladies et l'attention accordée aux mécanismes d'action épigénétiques dans les débats en santé environnementale jouent un grand rôle dans la caractérisation des vulnérabilités. Par voie de conséquence, si les femmes et, surtout, les enfants sont distingués comme les populations vulnérables par excellence, ce sont plus des périodes de vulnérabilité qui se détachent depuis l'embryogénèse jusqu'à la ménopause, en passant par des périodes post-natales et l'adolescence.

La question de la vulnérabilité, de la susceptibilité ou encore, selon les contextes, de la sensibilité devient centrale dans les débats sur l'évaluation de risque. D'abord, elle intervient dans le traitement des incertitudes. Dans les typologies de l'incertitude, elle renvoie en effet à la variabilité, dont on a vu que la prise en compte était particulièrement cruciale pour les mécanismes à faible dose. Ensuite, elle rencontre nécessairement la question du seuil. Adosser la définition d'un seuil ou d'une valeur-limite réglementaire sur le groupe le plus sensible rend possible la diminution des seuils, voire leur abolition.

⁶² Le terme de gènes est ici entendu au sens large et embrasse aussi bien la recherche génomique que l'épigénétique.

La caractérisation des vulnérabilités est donc aussi inextricablement liée à des enjeux de gestion. On comprend alors que les parties prenantes industrielles soient rétives à la notion de susceptibilité dans la mesure où son usage dans la production de normes peut tendre à aligner les substances non carcinogènes sur le consensus adopté pour les substances carcinogènes : une extrapolation aux faibles doses sur la base d'une courbe linéaire (ou non) sans seuil. Cette attitude méfiante de l'industrie apparaît très clairement dans la critique que font des toxicologues industriels de la notion de susceptibilité telle qu'elle est mise en avant dans le rapport *Science and Decisions* du NRC (2009). Or, pour ces toxicologues industriels, les groupes susceptibles sont quasi-impossibles à définir :

With respect to susceptibility, the breakout group wondered whether there are any ways to identify who are the susceptible people. If this is not possible, then what is the value of evaluating a "susceptible population?" What factor(s) make some susceptible? Is it enough to simply assert "this group is more susceptible" as is often done when referring to children and exposures to chemicals? Hypothesis-driven precautionary approaches to risk assessment, such as frequently arise from unsubstantiated claims of susceptibility, are very different from science-based risk assessments for purposes of responding to policy and informing risk management decision-making.⁶³

⁶³ Lynn H. Pottenger, Richard A. Becker, Elizabeth J. Moran, James A. Swenberg, "Workshop report: identifying key issues underpinning the selection of linear or non-linear dose-response extrapolation for human health risk assessment of systemic toxicants", *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2011, 59, p. 503-10 (p. 506); voir aussi Lorenz R. Rhomberg, Julie E. Goodman, Lynne T. Haber, Michael Dourson, Melvin E. Andersen, James E. Klaunig, Bette Meeke, Paul S. Price, Roger O. McClellan, Samuel M. Cohen, "Linear low-dose extrapolation for noncancer health effects is the exception, not the rule", *Critical Reviews in Toxicology*, 2011, 41(1), p. 1-19.

CONCLUSION

Le front de l'expertise sur les liens entre santé et environnement, au sens large, apparaît en pleine reconfiguration, au point qu'au milieu de l'année 2009, l'AFSSET diffuse un avis et un communiqué de presse dans lesquels se lit l'impact de l'argument des nouveaux « paradigmes » et leur fonctionnement performatif dans les disputes environnementales :

[...] La part de l'environnement est substantielle dans la genèse des cancers. Une politique de prévention doit s'attaquer aux risques encore débattus de cancers et non pas se limiter aux seuls risques avérés. [...] L'AFSSET encourage le développement d'une approche socio-économique. Face aux incertitudes multiples et aux inconnues qui entourent la question des liens entre cancers et environnement, une implication de la société est nécessaire. Le débat entre sciences sanitaires et sciences sociales permettra de progresser plus rapidement sur les déterminants des expositions (en partie liées à des inégalités sociales).⁶⁴

Lors de sa création en juillet 2010, l'ANSES a repris à son compte cette « nécessité de l'interdisciplinarité » de manière, avec « l'intégration des sciences humaines dans la conduite de l'expertise » comme chantier prioritaire, à appréhender « l'ensemble des expositions »⁶⁵. Cette ouverture à la société n'est pas surprenante au vu du poids configurationnel de l'« expertise plurielle » et de la « démocratie participative » dans le discours politique sur le risque. Elle ne réduit pas pour autant, et par avance, toutes les sources de conflit, comme lorsque l'approche « socio-économique » est ramenée au détour d'une phrase à la problématique « coût-bénéfice », présentée comme un outil majeur pour « éclairer le décideur et parfois d'identifier des opportunités manquées de prévention ».

Au-delà des controverses et des conflits d'expertise qui divisent, pour longtemps encore, les champs scientifiques et institutionnels, force est de constater que la nécessité de traiter les problèmes de manière plus large s'est installée dans le paysage de l'expertise sanitaire et environnementale. Comme pour la santé au travail, dont certains aspects sont passés de l'état d'expériences locales et subjectives à l'état d'instruments de mesure – comme le harcèlement, le stress ou le suicide au travail –, les systèmes experts finissent par incorporer dans leurs espaces de calcul l'expression publique des préoccupations des personnes et des groupes aux prises avec le monde sensible. L'introduction des problèmes endocrinologiques, des nouvelles relations entre toxicologie et épidémiologie, des mélanges de substances, des populations vulnérables, des fenêtres de sensibilité et de la durée des expositions correspondent à une "ré-endogénéisation" des alertes et des discussions publiques au cœur des pratiques et des dispositifs de la recherche et de l'évaluation des risques.

Dans ce contexte politique de l'expertise des risques, l'ensemble des points de controverse autour de la notion de faibles doses qu'on a exploré au cours de cette enquête fonctionne comme autant d'opérateurs de reconfiguration des rapports entre recherche fondamentale, évaluation des risques et gestion publique des vulnérabilités. Si les logiques des mobilisations sociales, de la transformation d'effets et du contexte de la régulation d'un nombre croissant de substances chimiques portent certains des acteurs des mondes de l'évaluation de risque et de la recherche à déceler une rupture dans les « paradigmes », le surgissement des faibles doses dans l'espace public de l'expertise sanitaire souligne dans tous les cas de nouvelles formes expérimentales, d'hypothèses et leur acceptation dont l'itération permet de suivre les rebondissements de la controverse des faibles doses.

⁶⁴ « L'AFSSET rend son avis sur le lien entre cancers et environnement », communiqué de presse du 2 juillet 2009. Le changement de régime est particulièrement saillant si l'on compare cet avis avec une note antérieure, intitulée « Cancer et environnement » disponible sur le site de l'AFSSET et datée de janvier 2006.

⁶⁵ Anses, « Fusion Afssa-Afsset : naissance au 1^{er} juillet de la plus grande agence de sécurité sanitaire en Europe », Communiqué de presse, 2 juillet 2010.

Donc toutes les avancées scientifiques sont à prendre en compte dans les évaluations de risques. Il faut passer par deux étapes. La première, c'est qu'il y a un corpus de connaissances solides, pragmatiques, qui soit opérationnel pour être utilisé. Pas des concepts flous, les idées de chacun. Et puis ça s'accompagne toujours à mon avis d'un peu de conflit et de dépoussiérage. Il faut passer à la nouvelle génération parce qu'ils [les experts en place depuis longtemps] n'ont pas été formés... [...] D'ici quelques années, même moi, comme expert, je pense que je serai out parce que il y a des choses qui arrivent et qui m'échappent totalement. Mais il faut être humble... — un épidémiologiste

TABLEAU DES ENTRETIENS RÉALISÉS

| Fonctions | Enquêteurs |
|---|-------------------|
| Endocrinologue, Université (Etats-Unis). | FC/MF |
| Chimiste toxicologue et porte-parole d'une association de santé environnementale (France) | FC/JD |
| Epidémiologiste. Académie de Médecine (France) | FC/MF |
| Pharmacologue. Université (France), Président d'un Comité d'Experts Spécialisé d'une agence sanitaire | MF |
| Toxicologue. Chef d'une unité de toxicologie dans une agence d'évaluation de risque (France) | JD/MF |
| Epidémiologiste. INSERM | JD/MF |
| Médecin de santé publique. Directeur scientifique d'une agence d'évaluation de risque (France) | JD/MF |
| Epidémiologiste, Institut privé de recherches sur le cancer (France) | JD/MF |
| Toxicologue, INRA | MF |
| Toxicologue, INRA | FC/MF/JD |
| Epidémiologiste, INSERM | FC/MF/JD |
| Toxicologue, Université (Canada) | JD |
| Epidémiologiste, Université (Canada) | FC/MF |
| Ingénieur, Directeur scientifique d'une agence d'évaluation de risque (France) | FC/JD |
| Epidémiologiste, INSERM | MF |

gspr

Groupe de sociologie
pragmatique et réflexive

L'ÉCOLE
DES HAUTES
ÉTUDES EN
SCIENCES
SOCIALES



Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail
27-31 avenue du général Leclerc
94701 Maisons-Alfort Cedex
www.anses.fr