



RÉPUBLIQUE
FRANÇAISE

*Liberté
Égalité
Fraternité*

Inserm



La science pour la santé
From science to health

le comité pour l'histoire de l'Inserm

LES CAHIERS N°4

**Recherche(s), santé
et environnement,
XIX^e-XXI^e siècle**

Volume 2/2



LES CAHIERS DU COMITÉ POUR L'HISTOIRE DE L'INSERM

RECHERCHE(S), SANTÉ ET ENVIRONNEMENT

XIX^e - XXI^e SIÈCLE

N° 4, décembre 2022

Vol 2/2

Direction de la publication Gilles Bloch

Directrice de la communication Carine Delrieu

Direction éditoriale et scientifique Pascal Griset

Secrétariat de rédaction Céline Paillette

avec la collaboration des membres du Comité pour l'histoire de l'Inserm

Création couverture Myriem Belkacem Inserm, MarieStudArt

Impression Inserm, ADS/reprographie

Copy editing, English papers n° 4 Joanna Lignot, Munro Languages Services

N°ISSN 2534-6121(version en ligne) ; ISSN 2724-7651 (version imprimée)

Dépôt légal 2022

Inserm, 101, rue de Tolbiac, 75654, Paris Cedex 13 www.inserm.fr

Version électronique en libre accès sur <http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/10030>

Sommaire Vol 2/2

Risques sanitaires environnementaux globaux

Jean-Pierre Williot

Santé animale et santé humaine au croisement de la sûreté alimentaire,
de la fin du XIX^e siècle et au début du XX^e siècle 6

Frederick Rowe Davis

Wicked Problems:
Chemical Insecticides and Environmental Health in the United States..... 14

Luc Multigner

Chlordécone aux Antilles et risques sanitaires: des faits à « la fabrique du doute » 26

Stéphane Frioux

Naissance d'une politique française de lutte contre la pollution atmosphérique,
de la fin du XIX^e siècle jusqu'aux années 1960 35

Francelyne Marano

La pollution atmosphérique : des données de la recherche
aux décisions réglementaires et à la gestion des risques 45

Lorsque la recherche révèle de nouveaux risques

André Cicoella

Transférer les connaissances scientifiques dans le débat public
L'expérience du réseau environnement santé sur les perturbateurs endocriniens 53

Ana Soto, Cheryl Schaeberle, Carlos Sonnenschein

Endocrine disruptors
From theoretical and experimental biology to a public and environmental health policy .. 59

Linda Birnbaum

Environmental Health: Past, Present and Future 72

Robert Barouki, Xavier Coumoul

L'exposome : un programme pour la prochaine décennie 77

... dans le volume 1/2

Pascal Griset

Éditorial 5

Émergence et définition des enjeux en santé environnementale

Patrick Fournier

Infection, insalubrité et santé : réseaux de savoirs et de pouvoirs
en France du XVI^e au XVIII^e siècle..... 11

Denis Zmirou-Navier

1980-2020 : l'émergence inachevée de « l'expertise organique » pour la maîtrise des
risques pour la santé liés à l'environnement..... 21

Béatrice Touchelay

Histoire de clusters : la concentration de la maladie de Crohn dans le nord de la France
a-t-elle des causes environnementales ? 26

Muriel Le Roux

La biodiversité, source de médicaments entre compétition et éthique :
quelle place pour les chercheurs ? 31

Santé environnementale, entreprises et travail

Thomas Le Roux

Pollution et santé : la science au service de l'industrie, 1770-1860 41

Judith Rainhorn

Connaître et reconnaître la toxicité de l'environnement de travail :
perspectives historiques 48

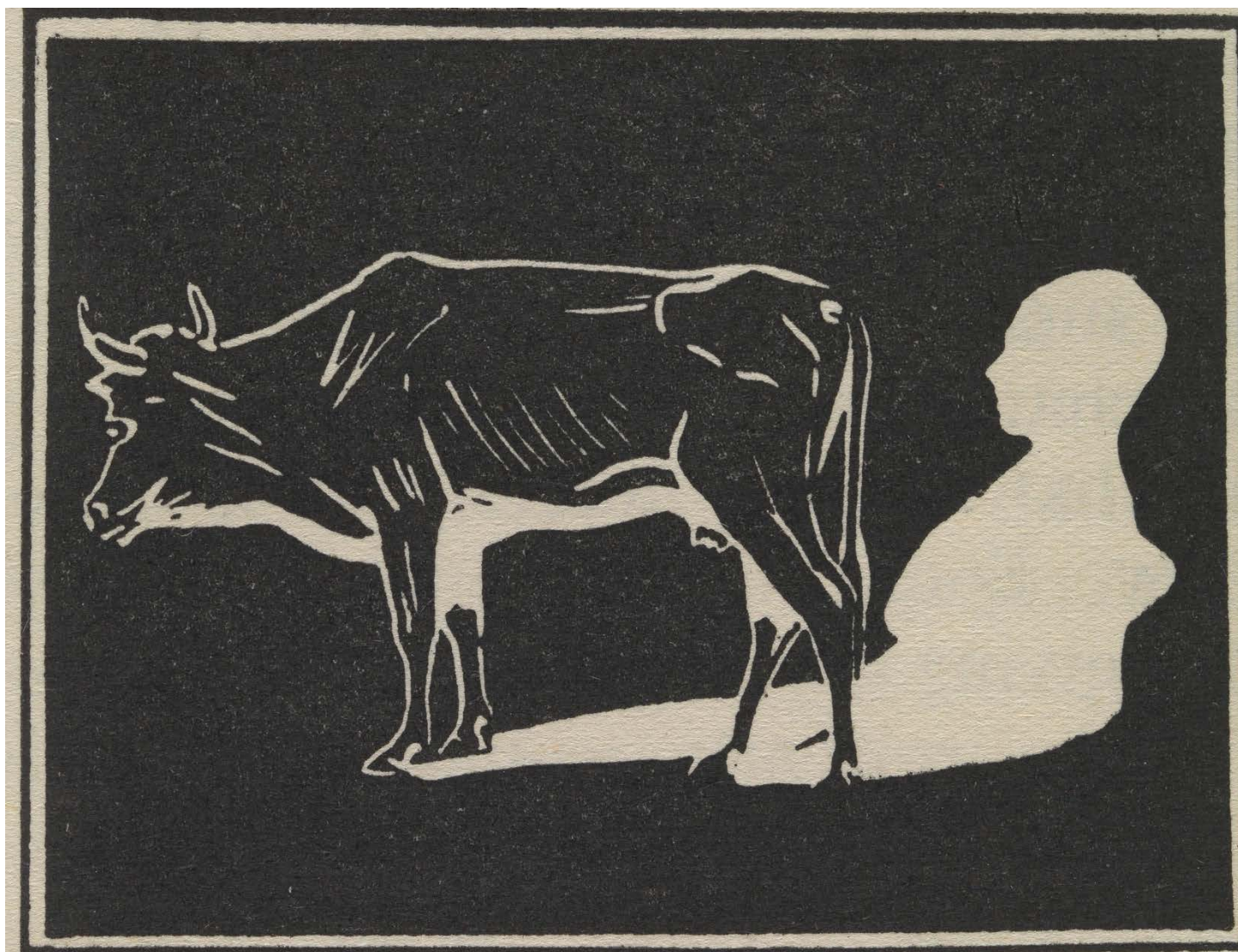
Yves Bouvier

Énergie, santé et environnement :
recherches au sein d'EDF dans la seconde moitié du XX^e siècle 56

Marcel Goldberg

Du groupe d'expertise scientifique collective sur les effets de l'exposition à l'amiante
au département santé travail de l'Institut de veille sanitaire, les années 1990 65

Risques sanitaires environnementaux globaux



Better than cure: A handbook on public health propaganda
by D.M. Connan and H.W. Bush [and others], 1927 ©Wellcome Collection.

ALIMENTATION

Santé animale et santé humaine au croisement de la sûreté alimentaire, fin du XIX^e siècle et au début du XX^e siècle

Jean-Pierre WILLIOT

Professeur d'histoire contemporaine, Sorbonne Université

Résumé

Dans le contexte de fraudes alimentaires de plus en plus révélées et de mise en œuvre d'une pensée hygiéniste réformatrice, les liens entre la santé et l'alimentation suscitent une mobilisation des milieux scientifiques qui s'accroît au tournant de la fin du XIX^e siècle et du début du XX^e siècle. Elle passe par des laboratoires de recherche nouveaux et la création de sociétés scientifiques en liens avec les autorités académiques. Les savoirs des vétérinaires, des médecins et des hygiénistes se diffusent à l'occasion de congrès internationaux. Les industries alimentaires n'écartent pas ces préoccupations. Au total, cette période rend compte de l'émergence d'intérêts croisés qui vont de l'éprouvette à l'assiette.

Mots-clés : élevage, santé, alimentation, congrès, sûreté

Abstract

Animal health and human health at the crossroads of food safety (late 19th century - early 20th century)

In the background of increasingly disclosed food frauds and the implementation of a reformative hygienist approach, the links between health and food gave rise to a mobilization of scientific circles. It increased at the turn of the end of the 19th century and the beginning of the 20th century. It involved new research laboratories and the creation of scientific societies with ties to the academic authorities. The knowledge of veterinarians, physicians and hygienists was disseminated through international congresses. The food industries did not ignore these concerns. All in all, this period shows the emergence of crossed interests that go from the test tube to the plate.

Keywords: *Livestock Breeding, Health, Food, Congress, Safety*

La période qui encadre les années 1900 est un bon observatoire des questions de sûreté alimentaire qui se transforment sous l'effet de nouvelles connaissances. Le développement des savoirs en médecine humaine et la reconnaissance d'une science vétérinaire se combinent pour apprécier plus justement les risques de santé. Des missions d'enquêtes et des congrès scientifiques éclairent les politiques publiques. Faire naître un hygiénisme alimentaire et mieux définir les fraudes pour les combattre deviennent des enjeux de société. Interroger l'histoire de l'alimentation au tournant des deux siècles conduit nécessairement à ces débats que suscite la chaîne alimentaire, de la production des aliments jusqu'à leur mise en marché et leur consommation. Au centre se trouvent autant la santé animale que la santé humaine, portées par des acteurs de l'innovation.

Des inquiétudes croisées entre santé animale et santé humaine

Le Journal d'agriculture pratique et la connaissance de la chaîne alimentaire

Tout au long du XIX^e siècle, les critiques portées aux soins de la ferme furent récurrentes, particulièrement dans le *Journal d'agriculture pratique* fondé en 1837. Dans ses colonnes, cultures et élevages étaient tournés vers un idéal de ferme modèle et d'agronomie appliquée. La valorisation économique des exploitations justifiait un discours marqué par la recherche de la santé animale et de l'hygiène. Dans les années 1900, la recension des collaborateurs de la revue ne montre pas d'autres préoccupations, développées par des agronomes, des médecins, des propriétaires terriens, des entrepreneurs d'élevages avicoles ou des directeurs de laiteries.

Le rédacteur en chef Louis Grandeau est représentatif de ces milieux qui interviennent au croisement de toutes les questions. Licencié en sciences, docteur en médecine, pharmacien, il a fait une thèse de science avant de devenir l'assistant de Claude Bernard au Collège de France. Il effectue des missions qui le mettent en contact avec les agronomes allemands, à l'instigation du ministre de l'Instruction publique Victor Duruy. Devenu professeur de chimie à l'Université de Nancy, il y crée une station agronomique¹, en organise le premier congrès en 1881. Inspecteur général de l'agriculture, il fonde les *Annales de la science agronomique* et prend la responsabilité du *Journal d'agriculture pratique* de 1893 à 1911².

Les sujets de cette revue traduisent ces interactions au bénéfice d'une meilleure connaissance de la chaîne alimentaire. Le lecteur trouvait des interrogations sur la santé animale (fièvre aphteuse, maladies contagieuses du bétail, pneumonie dans les étables de laitiers nourrisseurs, inspection des abattoirs, alimentation rationnelle du bétail, choléra des volailles) mais aussi des articles nombreux sur la propreté des élevages et ses conséquences sur les produits alimentaires. Le poulailler sain et idéal trouve sa place à côté de préconisations sur la nourriture des vaches. Enjeux d'élevage certes, mais aussi objectifs de marché lorsque le journal recommande d'éviter la pulpe de betteraves qui « communique souvent au lait et à ses dérivés une saveur spéciale qui peut déprécier ces produits³ ».

¹ La station agronomique de l'Est est fondée en 1868 et procède des observations que Grandeau a pu effectuer lors d'une mission en Allemagne afin d'en découvrir le modèle. Structures de recherche dédiées à l'agronomie, les stations agronomiques allemandes ont pour fonction principale le contrôle des engrais livrés aux agriculteurs.

² Knittel F. Louis-Nicolas Grandeau, un scientifique nancéien face à la guerre de 1870 et ses conséquences immédiates. *Actes des congrès nationaux des sociétés historiques et scientifiques*, 2013, 136-8 : 22-6.

³ *Journal d'agriculture pratique*, Paris, janv 1900 : 220.

La viande et le lait : santé et circuits économiques

Au-delà de la diversité thématique, deux sujets s'affirment durant ces années, reflétant des débats publics importants dans lesquels la santé l'emporte sur les circuits économiques : la viande et le lait.

Malgré les règlements et la surveillance ancienne de la viande, des textes municipaux du Moyen Âge à l'obligation de faire entrer le bétail vif dans les villes, les incertitudes sanitaires restaient nombreuses. Si les préventions légales existaient, les débats n'étaient pas tranchés. En 1878, le congrès d'hygiène publique consacra un rapport entier à la question des viandes impropres à la consommation « avec des maladies transmissibles, des chairs corrompues par maladies éliminant les apports nutritifs, des animaux sains qui ont subi des altérations liées aux influences climatiques, des animaux très vieux dont les qualités alimentaires ont disparu⁴ ». La question était essentielle car la consommation de viande était croissante et exigée comme une preuve de l'élévation des niveaux de vie. L'amélioration de la zootechnie⁵, le transfert de savoir-faire anglais pour la sélection animale et les concours d'animaux de boucherie, le développement des races locales, contribuaient à l'augmentation des approvisionnements. Mais ce n'était jamais suffisant et l'équilibre entre normes sanitaires et sûreté alimentaire restait ténu. Le vétérinaire Edmond Nocard en donne un bon exemple lorsqu'il s'exprime au congrès de la tuberculose à Berlin en 1899, déclarant d'un côté qu'il faudrait combattre la tuberculose bovine pour combattre la tuberculose humaine et de l'autre, que les animaux atteints « devraient être préparés pour la boucherie, de façon à s'en débarrasser au meilleur compte, le plus tôt possible⁶ ». Les critères de qualité évoluaient à la fin du XIX^e siècle en même temps que la réglementation des fraudes sur le marché de la viande se renforçait, notamment lorsque l'inspection des viandes fut confiée aux vétérinaires en 1879 ou lorsque la viande entra dans le cadre législatif de la loi de 1905 sur la répression des fraudes alimentaires. Comme l'a montré Alessandro Stanziani, l'interdiction de l'entrée de viandes suspectes (tuberculose bovine, trichinose porcine) par la politique douanière, la mesure des risques de contamination, la découverte des vaccins qui introduit une nouvelle prévention des risques et l'encadrement juridique des indemnités aux éleveurs en cas de maladies animales ont finalement favorisé l'émergence de l'expertise scientifique comme fondement d'un principe de précaution et d'organisation du marché⁷.

Le problème n'était pas moins grave au sujet du lait. Les inquiétudes alimentaires liées à sa consommation étaient de deux ordres. La sûreté de la filière et de l'acheminement propre du lait entraînait dans le débat sur l'innocuité des aliments. Le « mouillage » du lait devint une cible généralisée, de la presse au monde politique. Devant le taux trop élevé de mortalité infantile à cause du lait impur, l'alerte dispersée dans le corps médical engendra une véritable prise de conscience politique à la fin du XIX^e siècle. Pour certains observateurs, la multiplication des circuits d'approvisionnement était la source des fraudes. En fait, le ramassage périurbain, la production des fermes éloignées des villes, la présence de laitiers nourrisseurs disposant de troupeaux dans certains quartiers, s'additionnaient au transport à longue distance assuré par des grossistes. Le vrai problème était celui de la conservation dans des bidons souillés ou mal lavés. En 1896, lorsqu'une commission municipale fut réunie à Paris pour analyser tous les aspects du problème, le lait était devenu un problème politique. Il n'y eut pas moins de 26 séances pour trouver des solutions multiples, allant de la distribution de lait stérilisé aux nourrissons à la pénalisation des fraudes. Le débat sur la normalisation des produits commençait à peine. Le journal *l'Assiette au beurre* y consacra un numéro spécial dramatique en 1901⁸. Mais à se poser la question sur la qualité du lait, de nombreux observateurs en venaient aussi à se questionner sur un autre plan, celui de la propreté des étables, pour aboutir finalement au questionnement sur

⁴ *Congrès international d'hygiène*. Paris : Imprimerie Nationale, 1878 : 439.

⁵ La zootechnie renvoie à toutes les conditions affectant les élevages et la mise en œuvre de recherches sur les races animales.

⁶ *Journal d'agriculture pratique*. Paris : janvier 1900 : 129.

⁷ Stanziani A. *Histoire de la qualité alimentaire XIX^e-XX^e siècle*. Paris : Seuil, 2005.

⁸ Les empoisonneurs patentés. Falsificateurs de lait. *L'Assiette au beurre*, numéro hors-série, 1901.



Les empoisonneurs patentés. Falsificateurs de lait.
L'Assiette au beurre, numéro hors-série, 1901

l'entretien des animaux. Cibler l'étable comme source d'un problème alimentaire par insuffisance de l'hygiène et de la santé animale finit par devenir un sujet essentiel.

La mobilisation de multiples expertises

L'implication de nombreux secteurs scientifiques et médicaux

C'est aux milieux scientifiques tournés vers la santé animale et la santé humaine que furent de plus en plus demandées des réponses qui soient des connaissances nouvelles et des préconisations d'action.

Les promoteurs d'une alimentation plus sûre furent d'abord ceux dont les travaux apportaient une compréhension des questions de santé. Dès 1855, Pasteur avait fait évoluer l'étude des fermentations, publiant un mémoire sur la fermentation lactique deux ans plus tard et sur la fermentation alcoolique en 1860. De la découverte de la vie anaérobie à de nouvelles recherches sur la fermentation acétique, publiées en 1864, Pasteur déboucha sur la pasteurisation au milieu des années 1860. Les vinaigriers, les viticulteurs, les brasseurs de bière lui doivent des enseignements essentiels. Au-delà des filières alimentaires transformées, c'est l'ensemble de la chaîne alimentaire qui bénéficia de ses travaux lorsqu'il les tourna vers le choléra des poules (1879), la maladie du charbon (1881), la pleuropneumonie du bétail (1882), la vaccination contre l'érysipèle du porc (1883).

La science vétérinaire évolua dans le même sens lorsque la bactériologie développée depuis l'Institut Pasteur inauguré en 1888 contribua désormais à la sûreté alimentaire. Edmond Nocard qui devint assistant de Pasteur et de son collaborateur Émile Roux en 1880, en illustre l'importance. Titulaire de la chaire des maladies contagieuses, concepteur d'un laboratoire à l'École vétérinaire de Maisons Alfort, ses travaux de bactériologie et ses publications sur la tuberculose bovine suggéraient les liens sanitaires nouveaux entre les animaux et les hommes. Il le défendait bien en rédigeant des textes de concours d'animaux de boucherie ou dans les chapitres qu'il consacrait à l'hygiène alimentaire. Les vétérinaires accédaient à une place nouvelle. Leur voix comptait dans les congrès d'hygiène, comme celui de Bruxelles en 1903 où furent débattus les liens entre santé animale et santé humaine, à propos de la consommation de viande. Cette montée en puissance apparaît dans un concert international d'experts. Progressivement concurrents des agronomes, les vétérinaires imposent en fait leur savoir par la maîtrise des questions de pathologie animale. Les années d'Entre-deux-guerres confirmèrent cette évolution lorsque la campagne contre la tuberculose bovine prit une nouvelle dimension européenne⁹. Par la zootechnie, les vétérinaires devinrent des alliés de l'hygiène alimentaire, dans les faits plus que dans une estime sociale qui tardait à venir face aux médecins¹⁰.

Ceux-là gardaient une place prééminente sur toutes les questions d'alimentation à la fin du siècle. L'importance de leur savoir n'est pas nouvelle tant la question des diètes est associée aux savoirs des médecins depuis l'Antiquité. Mais la montée en puissance de leur intervention sur les questions d'alimentation devint plus forte. La Société de médecine publique qui est fondée en 1877 l'illustre. Certes peu nombreuse avec sa moyenne de 400 adhérents en 1880 comme en 1920, elle n'en était pas moins influente par les relais qu'elle créait et les thèmes qu'elle aborda, notamment au sein d'une section d'hygiène alimentaire¹¹. La présence accrue de représentants des milieux hygiénistes à la Chambre des députés et au Sénat renforça leur audience. Les médecins siégeant à l'Assemblée nationale représentaient au moins 10 % des élus durant les législatures de 1877 à 1914¹². Entre 1920

⁹ Barnett M. The People's League of Health and the campaign against bovine tuberculosis in the 1930s. In Smith DF, Phillips J ed. *Food, Science, Policy and Regulation in the Twentieth Century*. London: Routledge, 2016 : 69-82.

¹⁰ Berdah D. Entre scientification et travail des frontières : les transformations des savoirs vétérinaires en France, XVIII^e- XX^e siècles. *Revue d'histoire moderne et contemporaine*, 2012, 4 : 51-96.

¹¹ Murard L, Zylberman P. *L'hygiène dans la République*. Paris, Fayard, 1996 : 45.

¹² Guillaume P. *Le rôle social du médecin depuis deux siècles (1880-1945)*. Paris : CHSS, 1996 : 76.

et 1940, 170 médecins sont parlementaires, quand les vétérinaires ne comptent que 28 de leurs représentants entre 1881 et 1940. Les questions à portée sociale et sanitaire sont donc bien leur affaire.

Organisations et administrations pour le développement du contrôle alimentaire

Le Comité consultatif d'hygiène publique intervient régulièrement depuis 1872 dans les questions d'hygiène alimentaire. Ses rapports spéciaux en donnent l'écho autant qu'ils soulignent les problèmes soulevés par la recherche d'une alimentation sûre : par exemple la mobilisation contre la putréfaction des viandes de porcs salés dans le département des Hauts Pyrénées en 1872 ou le rapport consacré aux légumes et fruits provenant des cultures sur des champs d'épandage en région parisienne en 1902. D'autres institutions ont formé des relais de connaissance essentiels dans ce contexte. Ce fut par exemple le cas spécifique de la Société Scientifique d'Hygiène Alimentaire apparue en 1904¹³. Les recherches sur l'alimentation n'avaient pas été ignorées jusque-là. Certains chimistes du milieu du siècle élargissent les savoirs sur la composition des aliments. La définition de régimes caloriques mobilise à la fin du XIX^e siècle, aussi bien aux États-Unis qu'en Europe. Mais la Société d'hygiène alimentaire apparaît comme exemplaire des convergences qui se sont opérées au début du siècle pour croiser les savoirs alimentaires et les questions de santé. Ses promoteurs sont issus de l'Académie de Médecine autant que de celle des Sciences, des milieux pastoriens et de la faculté de médecine, des vétérinaires, des parlementaires, de la Société d'économie politique. Les objectifs de cette fondation sont assez clairs : trouver des solutions scientifiques aux problèmes alimentaires. Il n'est donc plus question seulement de contrecarrer les fraudes alimentaires mais d'engager un programme social plus large tourné vers les équilibres de ration nutritionnelle.

Les municipalités enfin ont favorisé le relais de ces savoirs nouveaux. Le laboratoire de Bruxelles avait servi de référence pour instituer des politiques municipales de contrôle d'hygiène alimentaire et de surveillance des fraudes¹⁴. Par l'institution de services d'inspection et de prélèvement, plusieurs municipalités s'engagèrent dans le contrôle alimentaire durant le dernier quart du XIX^e siècle. Le mouvement relevait d'une quête plus large d'expertise hygiéniste dont les bureaux municipaux d'hygiène forment l'institution la plus apparente. L'action de ces bureaux dépassait largement la question alimentaire pour intéresser les maladies transmissibles, la vaccine, l'insalubrité et l'assainissement. Mais ils devinrent aussi le lieu de surveillance alimentaire lorsqu'il fallut traquer les adultérations des denrées en concertation avec les laboratoires de chimie.

Les fondations de bureaux municipaux d'hygiène se multiplièrent en France. De 1879 à 1896, 19 bureaux ouvrent. Après Le Havre, viennent Nancy puis Reims, Amiens, Saint Étienne, Pau, Nice, Lille... Paris n'en ouvre un qu'en 1892. La précocité ne dit pas pour autant l'intensité de l'activité car chaque bureau a ses personnalités importantes, comme Albert Calmette à Lille, mais aussi ses lenteurs administratives et ses moyens limités. La loi de 1902 sur la santé publique conforta le dispositif. À l'initiative municipale s'ajoutait désormais l'obligation d'ouverture de laboratoires d'hygiène sur un plan national. Sur 133 bureaux à instituer dans les villes de plus de 20 000 habitants et dans les 24 stations thermales, 107 sont en place en 1909. Dans ce mouvement, les laboratoires en charge de la sûreté alimentaire apportent une contribution de plus en plus vitale. Paris, Lyon, Toulouse, La Havre ont leurs services permanents.

¹³ Multon J-L, Feinberg M dir. *La Société scientifique d'hygiène alimentaire*. Paris : SSHA, 2005 : 32.

¹⁴ Atkins P, Stanziani A. From Laboratory Expertise to Litigation. In Rabier C ed. *Fields of Expertise: A Comparative History of Expert Procedures in Paris and London, 1600 to Present*. Cambridge : Cambridge Scholars Publishing, 2007 : 321.

La circulation des savoirs pour transformer l'alimentation

Les milieux que l'on vient de mettre en exergue et les questions qui associent la santé animale à la santé humaine présentent un autre enjeu dont l'histoire de l'alimentation peut tirer parti pour analyser les capacités d'innovation alimentaire. La montée en puissance des savoirs agricoles et de ceux de l'élevage a transformé les pratiques alimentaires. L'enseignement agricole en est un exemple par un renforcement des formations, de la décennie 1870 aux années 1910 : recréation de l'Institut National Agronomique (1876), apparition d'écoles liées aux industries alimentaires (laitière à Mamirolle en 1888, agroalimentaire à Douai en 1893). Aux sources mêmes de la chaîne alimentaire, les savoirs évoluaient. Mais c'est par leur circulation qu'en fin de compte, l'alimentation pouvait être transformée avec des objectifs de santé marqués.

La place de la sûreté alimentaire dans les congrès scientifiques

Les congrès scientifiques en ont été un terrain de diffusion essentiel, croisant à la fois les savoirs des vétérinaires, des médecins et des hygiénistes. Ces rencontres jouent un rôle mobilisateur et leur étude détaillée apporterait certainement à l'histoire des pratiques alimentaires¹⁵. Dès 1872, le congrès réuni à Vienne pour lutter contre la peste bovine considérait la question de la limitation des importations de viande infectée et démontrait l'impossibilité de traiter séparément les questions de l'élevage, de sa conduite et ses effets sur l'alimentation humaine. De nombreux congrès, centrés initialement sur l'hygiène ou la démographie, ont introduit progressivement l'alimentation dans leurs débats. Lieux de concertation majeurs avec 2 000 à 3 000 participants, ils furent surtout des réseaux de modernité¹⁶. Une section dévolue à l'hygiène alimentaire apparut en 1878. Quatre ans plus tard, réunis à Genève, des congressistes militèrent en faveur d'une définition de chaque produit alimentaire afin de croiser les connaissances scientifiques et les normes juridiques nationales¹⁷. Dix ans plus tard, à Londres en 1891, le même congrès porte l'idée d'un code indiquant la composition des substances alimentaires. En 1903, la question de la nutrition est placée au premier plan du congrès de Bruxelles, suggérant que les chimistes et les physiologistes engagent ensemble des recherches qui lient alimentation et démographie. Le congrès de Gand, en 1913, pour poser la définition des aliments, intègre les contraintes des usages commerciaux et de la fiscalité, la frontière à établir et faire connaître entre l'aliment pur et celui qui incorpore des ingrédients qui le modifient. Il s'agit de corrélérer l'hygiène et la santé publique.

L'émergence de l'hygiène alimentaire comme vecteur de la coopération internationale

Le sujet est encore plus directement abordé à partir du moment où s'organisent des congrès internationaux d'hygiène alimentaire. Le premier est réuni en octobre 1906 à Paris sous les présidences de Charles Bouchard et Armand Gautier, l'un et l'autre membre de l'Institut et professeurs à la faculté de Médecine. Avant tout réunion d'hygiénistes et de philanthropes, il met en débat la dimension politique de l'alimentation au travers de sections très spécifiques. Les congressistes abordent la physique biologique et l'énergie calorique, l'état des connaissances sur la nutrition, la définition des aliments, les législations sur les falsifications, la bactériologie, l'hygiène appliquée aux technologies alimentaires. Mais l'objectif est bien de déterminer l'hygiène alimentaire et

¹⁵ Dessaux P-A. Comment définir les produits alimentaires ? L'élaboration des références pour l'application de la loi du 1er août 1905 entre expertise et consensus professionnel. *Histoire, économie et société*, 2006, 1 : 83-108.

¹⁶ Frioux S. Les réseaux de la modernité. Amélioration de l'environnement et diffusion de l'innovation dans la France urbaine (fin XIX^e siècle-années 1950), thèse de doctorat d'histoire, Université Lyon-2, 2009 ; Rasmussen A. L'hygiène en congrès (1853-1912) : circulation et configurations internationales. In Bourdelais P dir. *Les Hygiénistes, enjeux, modèles et pratiques (XVIII^e-XX^e siècle.)*. Paris : Belin, 2001 : 213-239.

¹⁷ Stanziani A. *Histoire de la qualité...*, op. cit. : 68.

l'alimentation rationnelle des familles, la diététique par âge et par fonction et en fin de compte l'organisation économique et sociale de l'économie alimentaire. Parmi les congressistes figurent aussi bien l'américain Atwater, le pathologiste allemand Von Noorden spécialiste des maladies liées à la nutrition, le directeur de l'Institut de sociologie Solvay en Belgique Emile Waxweiler¹⁸. On ne s'étonne pas que cette mobilisation engendre des bouleversements nutritionnels majeurs lorsque durant les années 1920 et 1930, la popularisation des vitamines illustre les acquis nouveaux¹⁹.

Ces congrès ne sont pas uniques dans le dispositif de maîtrise de l'hygiène alimentaire. Les réunions scientifiques, assemblées spécifiques ou colloques en marge des expositions universelles, contribuent de façon générale à l'échange de savoirs et à la rencontre de futurs experts, chacun dans leur pays. Ils permettent aux différents milieux scientifiques de se concerter pour élaborer des références communes, qui ne sont d'ailleurs pas toujours applicables en fonction des enjeux économiques ou des cultures nationales. Mais ces réunions soutiennent des convergences de points de vue. La conférence internationale d'hygiène de Bruxelles tenue en 1876 rendit ainsi compte de l'efficacité des contrôles sur les denrées. Le congrès international des sciences médicales d'Amsterdam en 1879 souligna à l'occasion d'un rapport le devoir qui incombait aux autorités municipales pour préserver l'hygiène des aliments²⁰. Les séances relevant de l'économie sociale dans les expositions universelles apportaient également des informations, qu'elles soient raccordées au développement de formes coopératives et mutuelles de solidarité alimentaire ou qu'elles s'ouvrent aux apports des connaissances médicales.

Les industries alimentaires elles-mêmes enfin contribuaient par leurs congrès à placer les questions d'hygiène alimentaire dans leurs préoccupations, bien que celles-ci restent centrées sur les aspects marchands de leurs filières. Les brasseurs ou les laitiers n'écartaient pas par exemple la dimension hygiénique de leurs produits. La relation de confiance marchande orienta des stratégies de communication très modernes avec des affiches vantant la relation directe au producteur pour expédier des volailles ou garantir la pureté d'un lait.

Conclusion

Les quelques lignes tracées ici ont surtout pour intention de souligner combien les axes de recherche en histoire de l'alimentation peuvent trouver des centres d'intérêt majeur à l'étude globale de la santé. Le concept de santé unique – *One Health* – qui s'impose aujourd'hui invite dans ce domaine à étudier de près les relations qui ont combiné la chaîne alimentaire. De l'élevage et des pratiques agricoles jusqu'à la réception des produits alimentaires par les consommateurs, il y a bien une trame sur laquelle interviennent à la fois des choix politiques et des attentes sociales dont peut rendre compte une histoire de l'alimentation élargie.

¹⁸ Baudrillard J. Le congrès international d'hygiène alimentaire. *La Revue pédagogique*, 1907, 50 : 223-36.

¹⁹ Kamminga H. Axes to grind: popularising the science of vitamins, 1920s and 1930s. In Smith DF, Phillips J ed. *Food, Science...*, *op. cit.*: 83-100.

²⁰ Csergo J. La modernité alimentaire. In *A table au XIX^e siècle*. Paris, Flammarion, 2001 : 65.

DDT IN USA

Wicked Problems: Chemical Insecticides and Environmental Health in the United States

Frederick Rowe DAVIS

Professor of History, Purdue University

Abstract

In 1962, Rachel Carson published *Silent Spring* to wide acclaim. Carson's book alerted Americans to the dangers of chemical insecticides and herbicides to humans, wildlife and ecosystems. Late in 1972, after numerous hearings and a lawsuit, the U.S. Environmental Protection Agency banned DDT for non-emergency uses. The U.S. Congress also passed the Federal Environmental Pesticides Control Act (FEPCA) that same year. Environmentalists hailed the DDT ban as a major achievement. Many consider the ban and federal legislation to be watersheds in the history of environmental health in the United States. However, even well-intentioned legislation can have unintended consequences. Following the DDT ban, farmers became dependent on the highly toxic organophosphate insecticides. Thus, since the early Twentieth Century, chemical insecticides present a case study in "wicked problems".

Keywords: Rachel Carson, Chemical Insecticides, Environmental Health, USA

Résumé

« Problèmes pernicieux » : insecticides chimiques et santé environnementale aux États-Unis

*En 1962, Rachel Carson a publié *Printemps silencieux* qui a été largement salué. Le livre de Carson alertait les Américains sur les dangers des insecticides et herbicides chimiques pour les humains, la faune et les écosystèmes. À la fin de 1972, après de nombreuses enquêtes et un procès, l'Agence américaine de protection de l'environnement a interdit le DDT pour les utilisations non essentielles. Le Congrès américain a également adopté la même année la loi fédérale sur le contrôle des pesticides environnementaux (FEPCA). Les écologistes ont salué l'interdiction du DDT comme une réalisation majeure. Nombreux sont ceux qui considèrent l'interdiction et la législation fédérale comme des tournants dans l'histoire de la santé environnementale aux États-Unis. Cependant, même une législation bien intentionnée peut avoir des conséquences inattendues. Après l'interdiction du DDT, les agriculteurs sont devenus dépendants des insecticides organophosphorés hautement toxiques. Ainsi, depuis le début du XX^e siècle, les insecticides chimiques constituent une étude de cas de « problèmes pernicieux ».*

Mots-clés : Rachel Carson, insecticides chimiques, santé environnementale

In 1962, Rachel Carson published *Silent Spring* to wide acclaim. Carson's book alerted Americans to the dangers of chemical insecticides and herbicides to humans, wildlife and ecosystems. Late in 1972, after numerous hearings and a lawsuit, the U.S. Environmental Protection Agency banned DDT, an organochlorine insecticide, for non-emergency uses (e.g., agricultural applications as opposed to "emergency uses" in public health). The U.S. Congress also passed the Federal Environmental Pesticides Control Act (FEPCA) that same year. Environmentalists hailed the DDT ban as a major achievement. Many consider the ban and federal legislation to be watersheds in the history of environmental health in the United States. However, even well-intentioned legislation can have unintended consequences. Across the 20th Century, chemical insecticides present a case study in wicked problems. The term "wicked problems" refers to a class of social system problems where many clients and decision makers have conflicting values, and the ramifications in the whole system are thoroughly confusing. Proposed "solutions" often turn out to be worse than the symptoms.¹ The pattern of insecticide development, deployment and regulation constituted a never-ending series of wicked problems for more than a century. Though farmers (and chemical corporations) have shifted from one class of pesticides to another over time, the pattern has remained in force. I begin this paper by describing the synthesis of organophosphate insecticides to frame the history of pesticides as a wicked problem. I then examine Rachel Carson's *Silent Spring* to demonstrate how Carson captured the diversity of agricultural chemicals including chlorinated hydrocarbons and organophosphates, as well as the wide array of threats these products posed to ecosystems, wildlife and humans. I subsequently show how the legal and legislative focus narrowed the concern to DDT. Finally, I consider the pesticides that farmers adopted in the aftermath of *Silent Spring* and the risks these pesticides have to wildlife and humans.

Synthesizing Organophosphate Chemicals

The organic phosphate (later called organophosphate) insecticides - most of them esters of phosphorous acid - were first developed by German chemists who studied them from 1936 onwards in the plant protection laboratory of Farbenfabriken Bayer at Wuppertal-Elberfeld. Gerhard Schrader, a leading chemist at Farbenfabriken Bayer, had the task of developing insecticides, concentrating his research on organophosphates.² Between 1938 and 1942, Schrader and his colleagues developed several organophosphate insecticides including HETP ("Bladan"), TEPP, and Parathion (E 605). After the British and American Technical Intelligence Committee interrogated Schrader and his coworkers in the immediate aftermath of World War II, the German knowledge about the properties of organophosphorus compounds reached the U.S.³ The Toxicity Laboratory (hereafter referred to as Tox Lab) at the University of Chicago was one of the first sites to test organophosphates.⁴ The U.S. was considerably interested in these new insecticides because they allegedly controlled aphids, against which DDT was proving ineffective. Tox Lab scientists including Kenneth Dubois and John Doull

¹ West Churchman C. Free for All, *Management Science*, 1967, 14(4): B-141-B-146.
<https://doi.org/10.1287/mnsc.14.4.B141> accessed on April 29, 2022.

² Schrader G. *Development of insecticides*. B.I.O.S. Final Report 714, London, 1946. On I.G. Farben, see also Tucker JB. *War of Nerves: Chemical Warfare from World War I to Al-Qaeda*, New York: Pantheon Books, 2006:24-41.

³ Schrader G. *Development of Insecticides...*, *op. cit.*

⁴ Doull J. Toxicology Comes of Age. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 2001, 41: 2-3.

evaluated parathion, which Schrader first synthesized in 1944 as E 605. American Cyanamid released the chemical as parathion. DuBois and Doull determined the median lethal dose (LD₅₀) of parathion to be less than 20 mg/kg in all species (rats, mice, cats, and dogs), which meant that parathion had the highest toxicity to mammals of any pesticide ever released. Like HETP, the Tox Lab researchers showed parathion to be a strong inhibitor of cholinesterase. A picture of consistency within the class of organic phosphate insecticides gradually emerged from toxicological assessments.⁵

Rachel Carson's Hierarchy of Insecticides

Rachel Carson, a biologist and science writer, first published *Silent Spring* as an article for *The New Yorker*, spread across three issues in May 1962 (Fig. 1). The book followed in fall of the same year. In *Silent Spring*, Carson established a hierarchy of dangerous insecticides. She first addressed the chlorinated hydrocarbons, starting with DDT, and progressively described other chemicals in the class, including chlordane, heptachlor, dieldrin, aldrin and endrin. Carson noted that DDT could travel through links of the food chain. For example, she observed that the chemical could be passed from sprayed alfalfa fields to chicken meal to hens producing eggs that contain DDT, or from hay to dairy cows whose milk contained 3 ppm of DDT, which could rise to 65 ppm in butter! Moreover, Carson noted that DDT could pass from mother to offspring, which meant that breast-fed infants could build up toxic chemicals in their bodies. Chlorinated hydrocarbons like DDT had already been shown to cross the supposed barrier of the placenta, so infants could likewise be exposed to chemicals in the womb. Carson cited the FDA declaration from 1950 that it was “extremely likely the potential hazard of DDT has been underestimated.” She reflected on this as follows: “There has been no such parallel situation in medical history. No one yet knows what the ultimate consequences may be.”⁶



Fig. 1 Rachel Carson photograph by Richard Hartmann © Courtesy of Magnum Photos

However, for Carson, DDT was just one chlorinated hydrocarbon, a large class of commonly used chemicals that mostly carry much higher toxicities than DDT. Chlordane, for example, had all the unpleasant attributes of DDT including the tendency to accumulate in soil, on food, and surfaces where it was applied. Carson cited Arnold Lehman, a pharmacologist at the Food and Drug Administration, who described chlordane as “one of the most toxic of insecticides—anyone handling it could be poisoned.”⁷ The toxicity of chlordane was so high that one victim developed symptoms and died

⁵ See Davis F R. *Banned: A History of Pesticides and the Science of Toxicology*. New Haven: Yale University Press, 2014.

⁶ Quoted in Carson R. *Silent Spring*. Boston: Houghton Mifflin Company, 1962: 23.

⁷ *Ibid.*: 24.

within 40 minutes of spilling a 25% solution on the skin. Heptachlor is one of the components of chlordane, but it was also marketed separately. Carson noted it had very high tendency to store in fat (i.e. it was lipophilic). Furthermore, she wrote, heptachlor had a tendency to convert to heptachlor epoxide in soil and the tissues of plants and animals; this compound was even more toxic than heptachlor, which was already four times more toxic than chlordane.

Even within her description of chlorinated hydrocarbons, Carson marked a group of chemicals for special distinction. She called these the chlorinated naphthalenes: dieldrin, aldrin and endrin. These chemicals were associated with illness and death in cattle and workers in electrical industries. In the case of dieldrin, Carson distinguished toxicity resulting from ingestion (five times more toxic than DDT) and dermal absorption (40 times more toxic than DDT). Carson called aldrin “the alter ego of dieldrin”: despite its status as a separate entity, any application of aldrin left dieldrin residues behind in both soil and living tissues. Carson also noted many cases of occupational poisonings in connection with industrial handling of aldrin. Carson’s discussion of aldrin introduced the specter of sterility in birds and mammals alike. Finally, she introduced endrin, “the most toxic of all the chlorinated hydrocarbons.” Ever precise, Carson noted that despite having a chemical structure similar to dieldrin, the molecular structure of endrin rendered it five times as poisonous. Relative to DDT, “the progenitor of this group of insecticides,” endrin was 15 times as poisonous to mammals, 30 times as poisonous to fish, and approximately 300 times as poisonous to birds. Such extraordinary toxicity led to die-offs of large numbers of fish and fatal poisonings of cattle that encountered sprayed orchards and even poisoned wells.⁸

Thus, Carson wove together details about the toxicity of chlorinated hydrocarbons for mammals, birds and fish. In just a few pages, she introduced concepts such as the passage of chemicals from mother to offspring via breast milk, bioaccumulation, lipophilicity (the bonding of chemicals to fats), residues in food and liver toxicity, even at the residual levels found in food. Nevertheless, Carson did not believe that chlorinated hydrocarbons posed the greatest threat to humans and wildlife: she had yet to address the organic phosphates.

Carson left no doubt where organic phosphates stood in the hierarchy of insecticides: “The second major group of insecticides, the alkyl or organic phosphates, are among the most poisonous chemicals in the world.”⁹ She proceeded to ironically describe the development of organic phosphates as nerve gases during World War II and the incidental discovery of insecticidal properties. However, it is her powerful description of the major effect of the organic phosphates on organisms that set her account apart from previous reports: “The organic phosphorous insecticides act on the living organism in a peculiar way. They have the ability to destroy enzymes, enzymes that perform necessary functions in the body. Their target is the nervous system, whether the victim is an insect or a warm-blooded animal.”¹⁰

Aware that her subject demanded precision, Carson described the normal function of the central nervous system in detail, noting that excess acetylcholine presented a real threat to organisms. Her elegant description of cholinesterase inhibition was both vivid and technically precise. Carson elucidated the relation between the symptomology of cholinesterase inhibition and the normal function of the nervous system, and suggested that repeated exposures could lower a subject’s cholinesterase level and leave him or her vulnerable to acute poisoning.¹¹

But what was the risk to people who were not exposed on a regular basis? Carson answered this question with additional data showing that seven million pounds of parathion were applied in the United States each year and the amount used on Californian farms alone could “provide a lethal dose

⁸ *Ibid.*: 26-27.

⁹ *Ibid.*: 27. Emphasis added.

¹⁰ *Ibid.*: 28.

¹¹ *Ibid.*: 28-29.

for 5 to 10 times the whole world's population."¹² What saved the people of the world was the rapid rate at which the organic phosphorous chemicals decomposed. Compared to chlorinated hydrocarbons, organophosphorus chemicals were quicker to break down into harmless components when in contact with water or even moisture, and their residues disappeared more rapidly. Yet even the relatively small quantities that remained posed a real threat: "The grove had been sprayed with parathion some two and a half weeks earlier; the residues that reduced [eleven out of thirty men picking oranges] to retching, half-blind, semi-conscious misery were sixteen to nineteen days old."¹³ Carson noted that similar residues had been found in orange peels six months after the trees had been treated with standard doses.

Not even malathion, the least toxic of the organophosphate insecticides, escaped Carson's perceptive analysis. Malathion, according to Carson, was almost as familiar to the public as DDT. It was used in gardens, household insecticides and mosquito spraying. Carson revealed that nearly a million acres of Florida communities had been sprayed with malathion in an attempt to control the screw-worm. She questioned the widespread assumption that malathion could be used freely and without harm: "Malathion is 'safe' only because the mammalian liver, an organ with extraordinary protective powers, renders it relatively harmless. The detoxification is accomplished by one of the enzymes of the liver. If, however, something destroys this enzyme or interferes with its action, the person exposed to malathion receives the full force of the poison."¹⁴ Citing research on potentiation by the FDA and Kenneth DuBois, Carson explained that the synergy between two organophosphorous chemicals could significantly exacerbate the effects of either or both (potentiation). Moreover, Carson cited evidence that potentiation was not limited to the organic phosphates. Parathion and malathion intensified the toxicity of certain muscle relaxants and others (malathion included) dramatically increased the effect of barbiturates.

Carson stressed that the advantages that organophosphates possessed over the chlorinated hydrocarbons, such as rapid decomposition, were significantly offset by the dangers of cholinesterase inhibition and potentiation. Her remarks on the acute toxicity of the various pesticides were only a preamble to her wider case, namely the long-term risks of pesticides (particularly chlorinated hydrocarbons) for landscapes, wildlife, and humans. In the remainder of *Silent Spring*, the subject of organophosphate insecticides recedes to the background. Although Carson thoroughly documented and dramatized the lingering damage to soil, water, flora and fauna associated with chlorinated hydrocarbons, her research revealed few such problems with organophosphates. Carson located one stunning example in which 65,000 blackbirds died after they were sprayed with parathion. She was most concerned, however, about unintended effects on humans such as farm workers and children.

It is clear that Carson believed that the organophosphates posed an equivalent, if not greater risk to wildlife and humans than the chlorinated hydrocarbons. No one would accuse Carson of oversimplification or reductionism. Only the most dedicated reader could keep track of the dizzying number of different insecticides (despite Carson's careful division of insecticides into two major classes, as described).

¹² *Ibid.*: 30.

¹³ *Ibid.*

¹⁴ *Ibid.*:31.

Fallout of Silent Spring

According to Carson, no one chemical insecticide offered a genuine solution. Historians and biographers have analyzed the dramatic response to *Silent Spring* by consumers, scientists, industry representatives and legislators.¹⁵ For the most part, the response to *Silent Spring* split along predictable lines. Carson found her greatest support from environmental activists such as Roland Clement, who presented the chief arguments of the book in many presentations to the public and various branches of government. Predictably, chemical companies mounted a savage campaign to discredit Carson and the claims she made in *Silent Spring*. One even threatened to bring suit against *The New Yorker* after Carson's articles appeared; William Shawn, long-time editor, apparently relished the possibility of unexpected publicity for the magazine. Still, some apparently impartial environmental scientists distanced themselves by criticizing some of Carson's interpretations of the evidence of environmental and human health hazard. One wrote that *Silent Spring* was "filled with truths, half-truths, and untruths."¹⁶ But it would be an understatement to say that the public was roused from its complacency with regard to chemical insecticides. Such concerns reached the highest office in federal government when the U.S. President John F. Kennedy directed the President's Scientific Advisory Committee (PSAC) to review hazards of pesticides.

With the publication of *Silent Spring* and subsequent publicity including a nationally broadcast news program, the public discovered the risks of synthetic insecticides as well as the science of toxicology. *Silent Spring* and the ensuing public outcry inspired further study at the federal level, first by the President's Science Advisory Committee and then the Congressional Committee on Interagency Coordination. As in other hearings, few questioned the considerable benefits of pesticides and most witnesses couched evaluations of risks in light of benefits. Most witnesses, including Carson herself, acknowledged the considerable dangers associated with organophosphates. Scientists from the USDA, the FDA, and the University of Chicago Toxicity Laboratory presented their findings regarding organophosphates, the no-effect level and potentiation (which was most common among organophosphates). In an attempt to defend their safety record, several representatives of the chemical industry presented the multistage and multiyear process implemented by a company to identify, test and market a new insecticide, during which literally thousands of chemicals were winnowed down to a handful. With a sharper picture of toxicological risk presented in layman's terms in *Silent Spring* and thoroughly analyzed by the PSAC and Congress, the pathway to further regulation appeared clear.

However, neither the passage of the U.S. National Environmental Policy Act (January 1, 1970) nor the establishment of the Environmental Protection Agency in October 1970 ended the battle against DDT. The Environmental Defense Fund (EDF) returned to court, bringing suit against the EPA in *EDF v. Ruckelshaus*, in which EDF sought review of the failure to cancel the registration of DDT and to stop its use during cancellation hearings. During the course of this case, EDF strengthened its case sufficiently to compel significant action against DDT by the EPA. The judge in this new case and two colleagues ordered William Ruckelshaus, the EPA Administrator, to end all uses of DDT immediately. Ruckelshaus initially complied, then refused to suspend registrations after a sixty-day review. In June of 1972, after yet another lengthy hearing, Ruckelshaus banned the remaining uses of DDT on crops. However, he did allow for it to be used in cases of urgent public health such as emergency quarantine. He also allowed for it to be manufactured for exportation. More than a decade had passed since Carson alerted Americans to the environmental and health risks of synthetic insecticides. Most of the

¹⁵ See Lear L. *Rachel Carson: Witness for Nature*, New York: Henry Holt and Co, 1998; Lytle MH. *The Gentle Subversive: Rachel Carson, Silent Spring, and the Rise of the Environmental Movement*. Oxford: OUP, 2007; Dunlap T. *DDT: Scientists, Citizens, and Public Policy*, Princeton: Princeton University Press, 1981; Dunlap T. *DDT, Silent Spring, and the Rise of Environmentalism: Classic Texts*. Seattle: University of Washington Press, 2008. See also Davis FR, *Banned...*, *op. cit.*

¹⁶ Cited in Dunlap T. *DDT. Silent Spring...*, *op. cit.*

legislative effort during the years leading up to the ban on DDT concentrated on persistent chlorinated hydrocarbons. The extensive toxicological research on organophosphates, Carson's significant concern regarding wildlife and human health effects and the extensive testimony in hearings at the federal level went unheeded, partly because the chemical industry was not yet able to provide suitable replacements for the organophosphate compounds.

It is also possible that the preoccupation with cancer as the predominant toxicological concern of pesticide risk assessment at the EPA and the FDA diverted regulatory attention from other forms of toxicity.¹⁷ For the most part, organophosphate insecticides were not associated with carcinogenicity, so they were unaffected by screening methods that placed the regulatory emphasis on cancer. Since they typically did not bioaccumulate in the environment and were not persistent, they avoided one of the chief drawbacks of organochlorines. Lost in these toxicological analyses was the direct threat organophosphate insecticides posed to humans and wildlife in the form of acute toxicity. With the exception of malathion, organophosphates were moderately to highly toxic to humans and wildlife, especially birds, fish, aquatic organisms and non-target insects including bees. Thus, to a degree that would have shocked and disappointed Carson, the "other road"¹⁸ was flooded with highly toxic organophosphate insecticides, which she had identified as some of the most toxic chemicals known to mankind.

With the DDT ban, Kenneth DuBois at the University of Chicago Tox Lab worried that farmers and public health officials would turn to organophosphates to control insects, thereby exposing farm workers and others to extremely toxic chemicals. His fear, shared by Carson and others, proved to be founded: organophosphate insecticides replaced DDT for many general uses. Between 1964 and 1994, annual pesticide usage in the United States doubled from 500 million pounds to over one billion pounds.¹⁹ Most of the pesticides in use through the 1990s were organophosphates. Wildlife continued to perish at phenomenal rates, largely through exposure to organophosphates. In 1997, *Audubon* magazine reported that more than 67 million birds were dying annually as a result of pesticide poisoning in the United States.²⁰ As DuBois predicted, urban and suburban use of pesticides put humans and wildlife seriously at risk. Until its ban took effect in 2001, Americans used six million pounds of the organophosphate insecticide Diazinon annually, seventy percent of which was used by homeowners and professional applicators for structural and lawn pest control around residences and public buildings. An EPA database attributed 300 incidents of wildlife mortality (mainly birds) to Diazinon.²¹

As Linda Nash argued, farm workers regularly faced exposures to these substances, in violation of state and federal regulations and at levels that can inhibit cholinesterase.²² John Wargo noted that the other high risk group was children, who typically consumed large amounts of the liquids, fruits and vegetables that may have carried organophosphates. Children may also have encountered organophosphates applied indoors.²³ Animal studies continue to sharpen scientists' understanding of the risks posed by organophosphates.²⁴ For example, there is substantial toxicological evidence that

¹⁷ See a later report that concluded that acute toxicity was the primary hazard of pesticide exposures and that no pesticides had been proven to be carcinogenic, despite evidence of carcinogenicity in animals. See Cancer risk of pesticides in agricultural workers. Council on Scientific Affairs, *JAMA*, 1988 Aug 19;260(7):959-66.

¹⁸ The title and introduction to Chapter 17 "The Other Road" referenced the poem "The Road not Taken" (1916) by Robert Frost.

¹⁹ See Wargo J. *Our Children's Toxic Legacy*. New Haven: Yale University Press, 1996.

²⁰ Bourne J. Buggin Out: Integrated Pest Management uses natural solutions both old and new to help farmers kick the chemical habit. *Audubon*, 1999, 101: 73.

²¹ Anon. *Diazinon. Chemical Watch Factsheet*. Washington DC: Beyond Pesticides, 2000.

²² Nash L. *Inescapable Ecologies: A History of Environment, Disease, and Knowledge*. Berkeley: University of California Press, 2006.

²³ Wargo J. *Our Children's Toxic...*, *op. cit.*

²⁴ Schettler T *et al.* *Generations at Risk: Reproductive Health and the Environment*, Cambridge, MA: MIT Press, 1999.

repeated low-level exposure to organophosphate pesticides may affect neurodevelopment and growth in developing animals.²⁵ During the 1980s and 1990s, there may have been as many as ten thousand cases of organophosphate poisoning annually in the United States alone. Yet another factor adding to the danger of accidental poisoning as a result of exposure to organophosphates is the association of the chemicals with suicide cases.²⁶

In 1996, President Bill Clinton signed the Food Quality Protection Act (FQPA), which amended the Federal Insecticide Fungicide and Rodenticide Act (1947) and the Federal Food, Drug and Cosmetic Act (1938). FQPA required the EPA to reassess all food tolerances established before 3 August 1996, giving priority to those pesticides posing the greatest risk. This act compelled the EPA to conduct an extensive Cumulative Risk Assessment of organophosphates, resulting in registration cancellations of 14 organophosphates including methyl parathion, ethyl parathion, diazinon, and chlorpyrifos.²⁷ Global use of insecticides tends to be much more difficult to track. Producers are not necessarily obligated to detail the use in each country and many countries lack governmental regulation. In 1990, a World Health Organization report on pesticides in agriculture predicted an increase in the use of organophosphates.²⁸ In fact, recent trends research suggests that use of chlorinated hydrocarbons has increased mainly as a result of residual (household) spraying in Southeast Asia and, to a lesser extent, in Africa. Although organophosphates dominated agriculture and vector control throughout the 1990s, the use of these chemicals dropped considerably after the release of the EPA's cumulative risk assessment. According to a 2011 World Health Organization report, global organophosphate use fell between 2000 and 2001 by more than an order of magnitude (from 5,792 tonnes to 477 tonnes).

Historians on DDT

Given the diversity of chemical insecticides and the comparatively low toxicity of DDT, it may seem strange that the legal and legislative response to pesticides focused on DDT. It is not difficult to imagine another scenario in which litigators and legislators focused their efforts on the insecticides that carried the greatest toxicities and worked towards less dangerous ones. Organophosphates would certainly be high on such a list, since most of them carried toxicities that were significantly greater than that of DDT (and indeed most of the other chlorinated hydrocarbons, for that matter). However, as we have seen, after litigation in New York, Michigan, and Wisconsin, the newly established Environmental Protection Agency refused to re-register banned DDT, in effect, for uses in the United States. The question remains: "Why DDT?" I learned from a former senior EPA official that the general view at the agency was that DDT offered low-hanging fruit, so to speak. Since it was released without patent, i.e., it was "nonproprietary," many chemical companies developed thousands of formulations containing DDT. For this reason, banning DDT distributed the burden across numerous chemical companies. By contrast, banning proprietary insecticides, i.e. those sold by one or two corporations, placed great economic burden on specific chemical corporations. Most of the organophosphates were proprietary. Having said that, and as we have seen, DDT was a significant environmental contaminant, and its ban produced long-term results in the recovery of populations of bald eagles, peregrines, ospreys and brown pelicans. There is therefore no doubt that the DDT ban was a major success of the American environmental movement. That said, did the DDT ban solve the pesticides problem in the U.S. and beyond?

²⁵ Eskenazi B, Bradman A, Castorina R, Exposures of children to organophosphate pesticides and their potential adverse health effects. *Environmental Health Perspectives*, 1999, 107, Suppl. 3: 409-419.

²⁶ Freire C, Koifman S. Pesticides, depression and suicide: A systematic review of the epidemiological evidence. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 2013, 216: 445-60.

²⁷ Chlorpyrifos is an organophosphate registered by Dow Chemical in 1965.

²⁸ World Health Organization. *Public health impact of pesticides used in agriculture*. Geneva: WHO, 1996.

Before we answer that question, we must turn to one of the most widely disseminated and read historical accounts of *Silent Spring* and DDT, namely *Merchants of Doubt* by Naomi Oreskes and Erik M. Conway. In the final chapter of the book, “Denial Rides Again: The Revisionist Attack on Rachel Carson,” Oreskes and Conway note that Carson is an American hero. The first paragraph proceeds to list the relevant key words: pesticides accumulating in the food chain, damaging the natural environment, threats to bald eagles, malicious misogynistic attacks, affirmation by the President’s Scientific Advisory Council, and finally DDT banned by EPA in 1972. The authors then describe the exception for public health uses of DDT, for example by the World Health Organization in the fight against malaria, concluding: “It was sensible policy, based on solid science.”²⁹ Next, the authors fast forward to 2007 and the spate of reports from such organizations as the Competitive Enterprise Institute, the Cato Institute, and the Heartland Institute, all of which suggest that Rachel Carson was responsible for millions of deaths that occurred in Africa in the aftermath of the DDT ban. In decisively contradicting this claim, Oreskes and Conway defended Carson’s claims in *Silent Spring* and the subsequent DDT ban. Nevertheless, by focusing almost exclusively on DDT, they also accepted the highly restrictive view of chemical insecticides as established by Carson’s detractors.

Oreskes and Conway’s counter to the latest challenge to the legacy of *Silent Spring* and the U.S. DDT ban shows that the ban did not prevent U.S. corporations from continuing to produce and distribute DDT to other countries and particularly to Africa, so the ban did not restrict the use of DDT in mosquito control campaigns to combat malaria. Instead, they suggest, as did Carson, that the evolution of resistance to DDT limited its efficacy, citing the case of Sri Lanka and its attempt to control malaria with DDT.³⁰ Nevertheless, by accepting the very narrow framework of this debate – namely, that the DDT ban in the U.S. significantly undercut efforts to control malaria-carrying mosquitos in Africa – Oreskes and Conway inadvertently contributed to the view that the U.S. ban on DDT solved the pesticide problem. In actuality, pesticides continued to present genuine risks to humans, wildlife, and ecosystems in the aftermath of the DDT ban.

By now, it should be clear that Rachel Carson viewed the pesticides problem as something much greater than just DDT, while recognizing that DDT, as the most widely used pesticide in America at the time, exemplified many of the problems of pesticides. In my recent book, *Banned: A History of Pesticides and the Science of Toxicology*, I examined the history of toxicology, which developed at least in part to assess the spectacular rise in newly derived chemicals during and after World War II, including pesticides. I acknowledged the important findings and arguments of such scholars as Oreskes and Conway, Rosner and Markowitz, and especially Daniel (for pesticide regulation). Despite these highly important and insightful works, I reached a different (and to me, surprising) conclusion: “As convincing as I find these case studies, my argument is simpler. When it came to organophosphates, no one seriously argued that they were safer than chlorinated hydrocarbons like DDT— and in that group, I include agricultural chemists, toxicologists, regulators, industry representatives and environmental advocates. In fact, as I have shown, in statement after statement, nearly everyone who testified in the various pesticide hearings following the publication of *Silent Spring* readily acknowledged that, with the exception of malathion, organophosphates posed greater risks to humans and wildlife.”³¹

²⁹ Oreskes N, Conway EM. *Merchants of Doubt: How a Handful of Scientists Obscured the Truth on Issues from Tobacco Smoke to Global Warming*. New York: Bloomsbury Press, 2010: 216.

³⁰ *Ibid.*: 236.

³¹ Davis FR. *Banned...*, *op. cit.*:185.

But what happened on the ground? Where did farmers turn for insect control in the years following the DDT Ban? As Table #1 shows, despite the concerns regarding the toxicity of organophosphates, this was the class of pesticides to which farmers turned after the 1972 DDT Ban. As the EPA banned DDT then later aldrin, dieldrin and other chlorinated hydrocarbons, farmers shifted to organophosphates. In light of the high toxicities of most organophosphates, it is somewhat surprising that the aggregate application rates remained high. Other countries also banned DDT and chlorinated hydrocarbons and in the process adopted organophosphate insecticides. China, for example, banned DDT in 1983. Like in the U.S., Chinese farmers adopted other chlorinated hydrocarbons and organophosphates, most of which carried much greater toxicities than DDT. The problems associated with organophosphates extended beyond the very real risk to farmworkers and wildlife. Organophosphates have resulted in accidental poisoning, most recently in Bihar, India, where 22 children died after consuming a school lunch inadvertently contaminated with one of the pesticides.³² Organophosphates also emerged as significant tools in self harm and suicides (Fig. 2).³³

To say that the history of pesticides and toxicology is complex risks profound understatement. That said, the so-called controversy regarding DDT and malaria in Africa ignores a highly significant issue. Put simply, “If not DDT, then which pesticides?” To focus on DDT alone disregards greater challenges posed by pesticides. Oreskes and Conway made many important and decisive points against DDT, as supported in the literature from *Silent Spring* forward. Nevertheless, the debate itself, much like the evolution-creation debates, was deeply flawed. Reducing the problem of pesticides, an incredibly diverse collection of chemicals, to DDT alone brushes aside decades of research, analysis, legislation, regulation and, most importantly of all, usage patterns! It is of course a great irony that the highly toxic organophosphates replaced DDT and the chlorinated hydrocarbons. There is little doubt that the DDT ban contributed to the recovery of birds of prey such as bald eagles, osprey and peregrines in North America. But neither Rachel Carson nor her many sources (toxicologists, ecologists and physicians) supported replacing DDT and the chlorinated hydrocarbons with the highly toxic organophosphates.

Conclusion: Wicked Problems Redux: Neonicotinoid Insecticides

By way of conclusion, we should consider the pesticides that replaced the organophosphates in U.S. agriculture. Drawing on the research of Izuru Yamamoto at the Tokyo University of Agriculture, agricultural chemists working with support from Bayer and Shell successfully developed and patented several “neonicotinoids,” also Yamamoto’s term, during the 1980s and 1990s. As a class, neonicotinoid insecticides showed promise as systemic insecticides that would be absorbed by crops.³⁴ Once again, a fog of scientific uncertainty envelops the most widely used agricultural insecticides in the world. Neonicotinoids account for one quarter of insecticides used worldwide with an estimated value of 2.5 billion US dollars. The EPA has deemed neonicotinoid insecticides safe. Yet, more and more scientists worry that these chemicals are responsible for ecological disruption and the destruction of populations of birds, bees and aquatic organisms. Such risks have prompted action by the European Commission, which has restricted the use of neonicotinoids.³⁵

³² Harris G, Kumar H. Contaminated lunches kill 22 children in India. *The New York Times*, July 17, 2013. <http://www.nytimes.com/2013/07/18/world/asia/children-die-from-tainted-lunches-at-indian-school.html> Accessed on July 18, 2013. See also Subramanian M. Bihar school deaths highlight India’s struggle with pesticides. *The New York Times*, July 30, 2013. <http://india.blogs.nytimes.com/2013/07/30/bihar-school-deaths-highlight-indias-struggle-with-pesticides/> Accessed on August 20, 2013.

³³ Hvistendahl M. In Rural Asia, Locking Up Poisons to Prevent Suicides. *Science*, 16 Aug 2013, 341: 738-9.

³⁴ Yamamoto I. Nicotine to nictinoids: 1962 to 1997. In Yamamoto I, Casida J. *Nicotinoid Insecticides and the Nicotinic Acetylcholine Receptor*. Tokyo: Springer-Verlag, 2008: 3-27.

³⁵ Carrington D. EU agrees total ban on bee-harming pesticides. *The Guardian*, 27 April 2018.

It would be foolish to overdraw comparisons between the past and present and yet the similarities recall the discussion of risk, benefit and uncertainty. As regulators review neonicotinoids and the risks they pose to ecosystems and wildlife, we should look to *Silent Spring* and a century of pesticides and toxicology for models to evaluate novel risks. In fact, many of the neonicotinoids are systemic insecticides, and when applied as seed coatings, they are absorbed by the tissues of the plant: the stalks, leaves and flowers. Neonicotinoids have been involved in declines of honeybees and grassland birds.

The story of chemical insecticides has constituted a wicked problem from the time of their initial development and deployment in agriculture to the present (and will continue to do so in the future). While industrial agriculture remains wedded to insecticides, toxicologists have long noted the unintended associated consequences in the form of exposure for humans, wildlife, and ecosystems. Yet, when one class of insecticides undergoes scrutiny and regulation, chemical corporations introduce alternatives that have uncertain environmental risks. Rachel Carson drew attention to the problem of pesticides in 1962. Yet, more than fifty years later, pesticides and the wicked problems associated with their widespread use in agriculture around the world remain very much in effect.

TÉMOIGNAGE

Chlordécone aux Antilles et risques sanitaires

Des faits à « la fabrique du doute » *

Luc Multigner

Directeur de Recherche à l'Inserm

** Je dédie ce texte à Bernard Jégou (1951-2021), témoin des événements que je décris et soutien infaillible aux recherches que nous avons entreprises aux Antilles.*

Résumé

La pollution environnementale des Antilles françaises au chlordécone constitue une situation inédite par son étendue, sa persistance dans le temps et la dangerosité de ce pesticide reconnu comme neurotoxique, reprotoxique, cancérigène et perturbateur endocrinien. Des recherches épidémiologiques entreprises par des chercheurs de l'Inserm au cours de ces vingt dernières années ont permis d'identifier certains risques sanitaires entraînés par l'exposition des populations au chlordécone. Ces travaux ont contribué à orienter les actions de prévention et à soutenir les évaluations de risque et la gestion des risques sanitaires. Malheureusement, les faits scientifiques n'ont pas empêché « la fabrique du doute ».

Mots-clés : Chlordécone, Antilles Françaises, Pollution, Environnement, Perturbateur Endocrinien

Abstract

Chlordécone in French West Indies and Health Risks: from Facts to the “Doubt Factory”

The environmental pollution of the French West Indies with chlordane constitutes an unprecedented situation due to its extent, its persistence over time and the hazard of this pesticide recognized as neurotoxicant, reprotoxicant, carcinogenic and endocrine disruptor. Epidemiological investigations undertaken by Inserm researchers over the past twenty years have identified certain health risks caused by exposure of populations to chlordane. These studies has helped to guiding actions for the prevention, risk assessment and management of health risks. Unfortunately, the scientific facts did not prevent the “doubt factory”.

Keywords: Chlordane, French West Indies, Pollution, Environment, Endocrine disruptors

Je décris ci-dessous mon expérience vécue concernant la pollution environnementale des Antilles par un pesticide, le chlordécone, les études déployées pour identifier les risques sanitaires, mais aussi les doutes exprimés par certaines autorités sur les conséquences sanitaires entraînées par cette pollution.

En 1995, j'ai eu le plaisir de rejoindre l'Unité 292 de l'Inserm « Santé publique, épidémiologie, reproduction humaine » au Kremlin-Bicêtre dirigée par Alfred Spira, Professeur de santé publique et d'Épidémiologie. À l'époque, la récente cristallisation du concept de « perturbateurs endocriniens » suscitait de multiples interrogations sur l'impact de ces substances sur la santé des populations.

Études sur la pollution agricole et la fertilité masculine : les cas du DBCP et du chlordécone à la fin des années 1990

Le DBCP aux États-Unis

Trois ans plus tard, en 1998, nous ouvrons, Alfred Spira et moi-même, un débat dans la revue *Human Reproduction* en pointant les effets de la pollution industrielle et agricole ¹ sur la fertilité masculine. Nous citons comme exemple emblématique l'usage du dibromochloropropane (DBCP), un pesticide destiné à lutter contre les nématodes² parasites des plantes. Malgré des preuves accablantes d'une toxicité testiculaire établie chez des rongeurs en 1961³, le DBCP fut produit et employé aux États-Unis sans précautions. En 1977, les conséquences dramatiques de ce pesticide sur la fertilité des travailleurs d'une usine de production en Californie furent révélées ⁴. En 1979, l'usage du DBCP fut interdit aux États-Unis continentaux et classé cancérigène possible pour l'Homme par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC). Cependant, sa production et son exportation continuèrent vers des pays d'Amérique Centrale, de la Caraïbe anglo-saxonne, des Philippines et d'Hawaï jusqu'aux années 1990. Dans ces territoires, où le DBCP fut employé sur des cultures fruitières (principalement banane et ananas), il entraîna des dizaines de milliers de cas d'infertilité masculine parmi les ouvriers agricoles⁵. Les milieux environnementaux, notamment les eaux de consommation, furent contaminés mais l'absence d'études épidémiologiques dans les zones concernées ne permettra pas d'en mesurer les éventuelles conséquences sanitaires.

Nous étions alors loin d'imaginer qu'un scénario similaire couvrait pour un autre pesticide et qu'il concernerait notre territoire national.

¹ Spira A, Multigner L. The effect of industrial and agricultural pollution on human spermatogenesis. *Hum Reprod*, 1998, 13: 2041-2.

² Les nématodes sont des petits vers ronds et effilés au corps non segmentés.

³ Torkelson TR, Sadek SE, Rowe VK. Toxicologic investigations of 1,2-dibromo-3-chloropropane. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1961, 3: 545-59.

⁴ Whorton D. Infertility in male pesticide workers. *Lancet*, 1977, 8051:1259-61.

⁵ Slutsky M, Levin JL, Levy BS. Azoospermia and oligospermia among a large cohort of DBCP applicators in 12 countries. *Int J Occup Environ Health*, 1999, 5:116-22.

Le chlordécone en Guadeloupe : l'utilisation d'un pesticide reconnu toxique

Toujours en 1998, nous commençons en Guadeloupe une étude portant sur l'impact de l'utilisation des pesticides sur la fertilité des travailleurs agricoles du secteur bananier. Cette filière agricole était réputée par l'usage intense de pesticides en raison du climat tropical qui facilite le développement de nuisances agricoles. C'est sur place qu'Alain Kermarrec, directeur de recherche à l'INRA Antilles-Guyane, me fit découvrir l'existence du chlordécone, un insecticide organochloré ⁶ employé aux Antilles françaises de 1973 à 1993 pour lutter contre le charançon noir du bananier. Alain me communiqua un rapport scientifique qui avait été adressé en 1980 au ministère en charge de l'Environnement ⁷. Ce rapport décrivait pour la Guadeloupe la persistance du chlordécone dans les sols avec une contamination massive de la faune sauvage dans les années qui suivaient le début de son utilisation. Ceci m'incita à consulter la littérature scientifique traitant du chlordécone.

De mes lectures, je relevais les éléments principaux suivants. Comme pour le DBCP, des travaux conduits chez des rongeurs au début des années 1960 montraient sans ambiguïté la dangerosité du chlordécone, illustrée par sa toxicité testiculaire et neurologique ainsi que par sa capacité à induire des tumeurs du foie ⁸. Comme pour le DBCP, le chlordécone fut en 1975 à l'origine d'un syndrome toxique affectant massivement les travailleurs de l'usine de production, située dans ce cas à Hopewell, en Virginie, aux États-Unis ⁹. En outre, les rejets de l'usine déversés sans la moindre précaution dans la rivière James, polluèrent la rivière jusqu'à la baie de Chesapeake, conduisant à la contamination massive de l'ensemble du réseau trophique marin. Ces événements, considérés comme l'une de plus grandes catastrophes environnementales des États-Unis, générèrent immédiatement de nombreux travaux scientifiques. Ils mirent en exergue, entre autres, l'exceptionnelle persistance du chlordécone dans l'environnement et ses remarquables propriétés hormonales œstrogéniques ¹⁰. En 1979, le CIRC avait classé le pesticide comme cancérigène possible pour l'Homme.

Ces informations nous inquiétèrent, avec raison. En 1999, les autorités sanitaires locales informaient en effet pour la première fois sur la présence du chlordécone dans les eaux de consommation. Cette première alerte fut confirmée dans les mois et années suivants. Le pesticide était toujours présent dans la sole bananière, y compris dans les parcelles reconverties depuis des années dans d'autres activités agropéculaires¹¹. Le chlordécone était aussi présent dans les denrées alimentaires locales, végétales et aquatiques (eaux de mer et eaux douces). Aujourd'hui, nous savons qu'au moins un tiers des surfaces agricoles utiles, la majorité des cours d'eaux et un tiers des littoraux marins de la Guadeloupe et de la Martinique sont pollués par le chlordécone. Du fait de sa très faible dégradation, on estime à plusieurs décennies, voire plusieurs siècles, la durée de rémanence du chlordécone dans les sols.

Du DBCP au chlordécone, quel retour d'expérience ?

Comment en sommes-nous arrivés là sur le territoire français alors même que les États-Unis, seul producteur au monde du chlordécone, cessa tout usage, production et exportation depuis les événements de Hopewell en 1975. Entre la première autorisation en France en 1973 et 1975, le chlordécone provenait des États-Unis, sous le nom commercial de Képone. Son usage se poursuivit

⁶ Une substance organochlorée est un composé organique de synthèse contenant au moins un atome de chlore.

⁷ Kermarrec A. Niveau actuel de contamination des chaînes biologiques en Guadeloupe : pesticides et métaux lourds. INRA Antilles-Guyane 1979-1980, 1980 :113-28. En libre accès : <https://www.chlordecone-infos.fr/sites/default/files/documents/rapport-Kermarrec.pdf>

⁸ Jaeger RJ. Kepone chronology. *Science*, 1976, 193: 95-6.

⁹ Cannon SB *et al.* Epidemic Kepone poisoning in chemical workers. *Am J Epidemiol*, 1978, 107: 529-37.

¹⁰ Hammond B *et al.* Estrogenic activity of the insecticide chlordecone (Kepone) and interaction with uterine estrogen receptors. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1979, 76: 6641-5

¹¹ Les activités agropéculaires comprennent les productions agricoles et l'élevage.

probablement deux à trois ans jusqu'à l'épuisement des stocks importés. En 1981, le chlordécone réapparaissait aux Antilles, suite au rachat du brevet par une entreprise française et à l'homologation d'une nouvelle formulation commerciale, le Curlone. En 1993, il cessait d'être employé. Il est donc légitime de se demander comment a-t-il été possible, en dépit de sa dangerosité et de sa persistance environnementale bien établies, d'autoriser à nouveau l'usage de ce pesticide ? Malheureusement, les comptes rendus de la Commission des Toxiques et du Comité d'Homologation des Produits Antiparasitaires entre 1972 et 1989 susceptibles d'apporter des renseignements ont disparu des archives du ministère de l'Agriculture¹². Si à cela on ajoute l'enlisement des procédures judiciaires¹³, il est à craindre de ne jamais obtenir de réponses.

Le début des années 2000 : programme de recherche sur la contamination des populations et les risques sanitaires

Risques sanitaires

Dès la découverte au début des années 2000 de l'étendue de la pollution environnementale et de la contamination de la chaîne trophique¹⁴ par le chlordécone, les questions évidentes auxquelles il fallait répondre étaient : est-ce que les populations sont contaminées ? Si oui, quels sont les risques sanitaires encourus ? Intervenant déjà en Guadeloupe et poursuivant mon activité au sein de l'Unité 435 de l'Inserm « Groupe d'Étude de la Reproduction chez le Mâle » dirigée par Bernard Jégou, j'ai entrepris avec Sylvaine Cordier, directrice de recherche à l'Inserm, d'établir un programme de recherche pour répondre à ces questions.

Ces recherches ont abouti à la publication d'une trentaine d'articles internationaux. Les résultats sont principalement issus d'études épidémiologiques mais aussi toxicologiques. Les principaux résultats peuvent être consultés sur une page web dédiée¹⁵. Voici l'approche générale que nous avons déployée et les principales conclusions.

Les caractéristiques pharmacocinétiques du chlordécone nous indiquaient que tenant compte de sa demi-vie dans l'organisme, de l'ordre de 130 jours, la mesure de sa concentration dans le sang était un bon indicateur de la charge corporelle à l'équilibre considérant que l'exposition par voie alimentaire était régulière. Une méthode de dosage de la molécule, sensible et spécifique, dans des matrices biologiques, fut développée. Son application à des prélèvements sanguins confirma que le chlordécone était détectable et quantifiable chez la majorité de la population adulte, femmes enceintes comprises, et des nourrissons. Les concentrations plasmatiques moyennes étaient de l'ordre du microgramme par litre de sang, largement inférieures à celles ayant entraîné le syndrome toxique constaté chez les ouvriers de Hopewell. Toutefois, nous nous interrogeons sur leurs portées sanitaires à plus ou moins long terme, d'autant plus que selon les données rapportées par l'INRA en 1980¹⁶, les populations antillaises avaient de forte chance d'être contaminées depuis cette époque.

¹² Rapport 2440, Commission d'enquête sur l'utilisation du chlordécone et du paraquat. Tome II. Compte rendu des auditions. En libre accès : www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/rapports/cechlordec/115b2440-tii_rapport-enquete

¹³ Foucart S, Hauteville JM. Scandale du chlordécone. Les Antillais redoutent un déni de justice, 6 avril 2022. En ligne : https://www.lemonde.fr/planete/article/2022/04/06/scandale-du-chlordecone-les-antillais-redoutent-un-deni-de-justice_6120826_3244.html

¹⁴ La chaîne trophique est l'ensemble des relations qui s'établissent entre des organismes au sein d'un écosystème en fonction dont ces organismes se nourrissent.

¹⁵ Site de l'Institut Recherche en Santé, environnement et travail : www.irset.org/fr/etudes-destinees-identifier-les-dangers-et-risques-sanitaires-associes-lexposition-au-chlordecone

¹⁶ Kermarreck A. Niveau actuel de..., *op.cit.*

Une fois confirmée la contamination de la population, il était important de prioriser les recherches épidémiologiques à visée étiologique à mettre en place. Pour cela, nous avons tenu compte du corpus de connaissances disponibles sur le chlordécone, notamment toxicologiques et mécanistiques, ainsi que de la prévalence ou incidence des pathologies susceptibles d'être ciblées par la molécule aux Antilles.

La réalisation d'une étude de cohorte mère-enfant¹⁷ a permis d'observer que l'exposition maternelle au chlordécone était associée à un risque accru de naissance prématurée¹⁸ ainsi qu'à une réduction de la durée de la grossesse, associations compatibles avec les propriétés hormonales œstrogéniques et progestagéniques de la molécule. Le suivi des enfants nés de la cohorte à différents âges a montré que l'exposition prénatale au chlordécone est associée à des moins bons scores sur l'échelle du développement moteur et comportemental¹⁹, rappelant ainsi certains troubles constatés chez les ouvriers d'Hopewell et chez les rongeurs et espèces aviaires exposés expérimentalement à la molécule.

Des études cas-témoins en population générale et de cohorte ont montré que l'exposition au chlordécone est associée à un risque augmenté de survenue du cancer de la prostate et aussi à un risque de récurrence biologique de la maladie chez des patients traités par l'ablation chirurgicale de la glande prostatique. Ses associations sont compatibles avec les caractéristiques cancérogènes de la molécule en tant que promoteur tumoral, ainsi qu'avec ses propriétés proangiogéniques²⁰ et hormonales œstrogéniques.

Retombées en santé publique

Les travaux de recherche, notamment épidémiologiques, menés ces quinze dernières années renseignent sur les risques sur la santé d'une contamination au chlordécone, à des niveaux d'exposition environnementale. Les résultats de ces travaux sont cohérents avec les données toxicologiques et les mécanismes d'action du chlordécone, mais les conclusions doivent être appréciées en tenant compte des limites inhérentes à toute démarche observationnelle²¹. À cela s'ajoute la difficulté de reproduire ces études au sein d'autres populations. En effet, on ne connaît aucun autre territoire au monde où la population est affectée par une pollution environnementale au chlordécone.

Tout en considérant ces limites, à la demande de nombreux services de l'État – notamment la direction générale de la Santé –, les agences sanitaires, établissements de recherches et autorités de santé, ont pu évaluer ces travaux et estimer leurs portées en termes de santé publique et d'évaluation des risques, pouvant soutenir aussi la gestion des risques sanitaires²². Cela s'est traduit, par exemple, par des recommandations sur l'allaitement maternel au vu des bénéfices et des risques d'exposition au chlordécone pour les nourrissons martiniquais et guadeloupéens²³, par l'évaluation de l'exposition

¹⁷ Il s'agit de la cohorte mère-enfant TIMOUN. De 2004 à 2007, un millier de femmes ont été incluses au cours de leur 3^e trimestre de grossesse. L'exposition maternelle au chlordécone a été estimée par son dosage dans le sang prélevé à l'occasion de l'accouchement et celle du nourrisson par le dosage dans le sang du cordon et dans le lait maternel, pour ceux dont les mères allaitaient. Les enfants ont fait l'objet de suivis aux âges de 3, 7 et 18 mois puis 7 ans.

¹⁸ Accouchement avant la 37^e semaine d'aménorrhée

¹⁹ Par exemple la préférence visuelle à la nouveauté et la motricité fine aux âges de 7 et de 18 mois ; la motricité fine, le traitement de l'information visuelle et la sensibilité aux contrastes visuels à l'âge de 7 ans.

²⁰ L'angiogenèse est l'ensemble de processus conduisant à la formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir d'un réseau vasculaire préexistant. Une substance proangiogénique favorise donc le développement de ce processus, une caractéristique qu'on retrouve dans les tumeurs.

²¹ Les études observationnelles peuvent être soumises à de nombreux biais (de sélection, de confusion...) et, de ce fait, elles ne permettent pas, à elles seules, d'établir un lien causal à la différence des études expérimentales.

²² Sur évaluation et gestion des risques, voir dans ce numéro, la contribution de Denis Zmirou-Navier.

²³ Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif sur la nécessité d'établir des recommandations particulières sur l'allaitement maternel au vu des bénéfices et des risques d'exposition au chlordécone pour les

alimentaire au chlordécone des enfants guadeloupéens de 18 mois²⁴, par la révision des valeurs sanitaires de référence du chlordécone²⁵, par des recommandations sur la pertinence d'un dépistage du cancer de la prostate par dosage de l'antigène spécifique prostatique dans des populations d'hommes à haut risque²⁶, par des appréciations sur la relation causale entre l'exposition au chlordécone et la survenue du cancer de la prostate²⁷ et par des recommandations concernant la création d'un tableau de maladie professionnelle pour le cancer de la prostate en lien avec l'exposition aux pesticides dont le chlordécone²⁸.

La « fabrique du doute »

Au cours de ces 20 années j'ai pu constater une interaction harmonieuse entre les chercheurs, lesquels apportaient de nouvelles connaissances scientifiques, et les institutions sanitaires, qui les intégraient pour améliorer l'évaluation des risques. La mise en place à partir de 2008 de quatre plans d'action chlordécone successifs visant, entre autre, à favoriser une approche de prévention du risque sanitaire et de réduction des expositions témoigne également de la bonne intégration de ces connaissances dans la gestion des risques. Il en est de même s'agissant de la reconnaissance par l'État du cancer de la prostate comme maladie professionnelle en lien avec l'exposition aux pesticides, dont le chlordécone. J'étais donc loin de penser que des voix dissonantes, et pas des moindres, allaient instiller le doute.

Le 27 septembre 2018, le Président Emmanuel Macron dans une allocution prononcée à Morne Rouge en Martinique fut le premier chef d'État à reconnaître publiquement que « la pollution à la chlordécone est un scandale environnemental, dont souffrent la Martinique et la Guadeloupe depuis quarante ans ». Il ajoutait : « L'état des connaissances scientifiques, qui est aujourd'hui le nôtre, permet de constater la présence de chlordécone dans le corps humain...mais il ne permet pas de certifier que cette présence a un effet sur la santé humaine²⁹ ». Le 1^{er} février 2019, devant des élus de l'Outremer réunis à l'Élysée et abordant la pollution au chlordécone le Président déclarait : « Il ne faut pas dire que c'est cancérigène. Il est établi que ce produit n'est pas bon... mais il ne faut pas aller jusqu'à dire que c'est cancérigène parce qu'on dit quelque chose qui n'est pas vrai et qu'on alimente les peurs »³⁰.

nourrissons martiniquais et guadeloupéens. Afssa, avis de saisine n° 2007-SA-0350, 15 sept 2008. En accès libre, site de l'Anses : www.anses.fr/fr/system/files/RCCP2007sa0350.pdf

²⁴ Anses, Rapport d'études. Évaluation de l'exposition alimentaire au chlordécone des enfants guadeloupéens de 18 mois, juin 2011. En accès libre : www.anses.fr/fr/system/files/PASER-Ra-ChlordeconeEnfants.pdf

²⁵ Anses, Valeurs sanitaires de référence. Le chlordécone. Avis révisé de l'Anses. Rapport révisé d'expertise collective, nov. 2021. En accès libre : www.anses.fr/fr/system/files/ERCA2018SA0166Ra.pdf

²⁶ Haute Autorité de Santé (HAS). Rapport d'orientation. Cancer de la prostate : identification des facteurs de risque et pertinence d'un dépistage par dosage de l'antigène spécifique prostatique (PSA) de populations d'hommes à haut risque, fév 2012. En accès libre, site de la HAS: www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/rapport_dorientation_-_cancer_de_la_prostate_2012-04-03_16-39-9_898.pdf

²⁷ Inserm. *Pesticides et effets sur la santé : Nouvelles données. Collection Expertise collective*. Montrouge : EDP Sciences, 2021. En accès libre, site de l'Inserm : www.inserm.fr/wp-content/uploads/2021-07/inserm-expertisecollective-pesticides2021-rapportcomplet-0.pdf

²⁸ Avis de l'Anses. Rapport d'expertise collective. Maladies professionnelles. Cancer de la prostate en lien avec les pesticides incluant le chlordécone. Anses, 2021. En accès libre : www.anses.fr/fr/system/files/2018SA0267Ra.pdf

²⁹ Déclaration de M. Emmanuel Macron, Président de la République, sur la pollution à l'insecticide chlordécone aux Antilles, à Morne-Rouge le 27 septembre 2018. En accès libre, site Vie publique : www.vie-publique.fr/discours/206779-declaration-de-m-emmanuel-macron-president-de-la-republique-sur-la-po

³⁰ Disponible sur le site de l'Élysée, 1^{er} fév. 2019, en accès libre : <https://www.elysee.fr/emmanuel-macron/2019/02/01/grand-debat-avec-les-maires-doutre-mer>

La formulation fut ensuite éclaircie par l'Élysée plaçant le malentendu et récusant l'idée de tout « retour en arrière »³¹. Plusieurs questions se posent : pourquoi la reconnaissance d'un scandale environnemental sans tenir compte des conséquences sanitaires ? pourquoi les connaissances acquises sur les effets sanitaires entraînés par la pollution environnementale au chlordécone, tout comme le classement du pesticide, établi en 1979 par le CIRC, comme cancérigène possible pour l'Homme, n'ont-elles pas été prises en considération ? Je n'ai pas de réponse à ces questions. Dans une certaine mesure, ces atermoiements témoignent d'une appréhension dès qu'il s'agit de lier l'environnement à la santé et ce, en raison d'une culture française peu axée sur la prévention en termes de santé publique³².

Revenons en arrière. En octobre 2018, le colloque scientifique et d'information sur la pollution par le chlordécone organisée dans le cadre du Plan National Chlordécone III se tint aux Antilles. À cette occasion, des chercheurs ont présenté publiquement les principales conclusions des études épidémiologiques. À la fin du colloque, une conférence de presse se tint à huis clos en présence du Préfet de région, de directeurs et responsables d'administration centrales et d'agences sanitaires, de responsables de services déconcentrés de l'État et du président de l'Institut national du Cancer (INCa). Aucun des chercheurs participant au colloque n'avait été invité à cette conférence de presse. Pourtant, la une du quotidien France Antilles Guadeloupe rapportant cette conférence, titrait le lendemain « les meilleurs scientifiques ont assuré qu'à l'heure actuelle, aucun lien n'a été établi entre la molécule et une quelconque pathologie »³³.

En juillet 2019, à l'occasion des auditions de la commission d'enquête parlementaire sur le chlordécone, le Président de l'INCa remit en cause les conclusions de notre première étude sur le cancer de la prostate, que nous avons publiée 9 ans auparavant³⁴, en soulignant l'existence de nombreux biais³⁵. Des propos similaires avaient déjà été tenus le 2 février 2018 par la ministre *des Solidarités et de la Santé* lors de son intervention au Sénat³⁶ et adressés par l'INCa le 4 mars 2019 à une journaliste du site d'information Mediapart³⁷. En novembre 2019, l'INCa publiait un communiqué de presse annonçant la prochaine mise en place d'un programme de recherche, à la demande explicite de la ministre des Solidarités et de la Santé, sur le chlordécone et le cancer de la prostate³⁸. Le communiqué justifiait ce futur programme en soulignant que nos travaux épidémiologiques ne permettaient pas de répondre à cette importante question de santé publique à cause de l'existence de biais pouvant impacter les résultats. Plus tard, un comité scientifique international fut réuni par l'INCa pour avancer sur ce programme. Ce comité, présidé par la directrice en fonction du CIRC, non seulement ne retint aucune des critiques exprimées par l'INCa mais aussi

³¹ Vincent F. Chlordécone : l'Élysée plaide le malentendu après la déclaration polémique d'Emmanuel Macron. *Le Monde*, 4 fév. 2019. En ligne : www.lemonde.fr/politique/article/2019/02/04/chlordecone-l-elysee-plaide-le-malentendu-apres-la-declaration-polemique-de-macron_5419206_823448.html

³² Scarwell H-J, Roussel I, Charles L. Environnement et santé : quels enjeux, quels acteurs, quelle intelligibilité ? *Développement durable et territoires*, 2013, 4 : 1-5.

³³ *France Antilles Guadeloupe*, samedi 20 et dimanche 21 octobre 2018.

³⁴ Multigner L *et al.* Chlordecone exposure and risk of prostate cancer. *J Clin Oncol*, 2010, 28: 3457-62. Il s'agit d'une étude cas-témoins en population générale associant l'exposition au chlordécone à un risque augmenté de survenue du cancer de la prostate.

³⁵ Rapport 2440, Commission d'enquête sur l'utilisation du chlordécone..., *op.cit.*

³⁶ Marre C. Chlordécone : le double langage du gouvernement. *La 1^{ère}, France-Info tv*, 4 fév 2018, <https://la1ere.francetvinfo.fr/martinique/chlordecone-double-language-du-gouvernement-556155.html>

³⁷ Lingaard J. L'État sème le doute sur les liens entre chlordécone et cancer, au détriment des victimes. *Mediapart*, 2 mars 2019. Site Mediapart : <https://www.mediapart.fr/journal/france/030319/l-etat-seme-le-doute-sur-les-liens-entre-chlordecone-et-cancer-au-detriment-des-victimes>

³⁸ L'INCa. Communiqué de presse. Liens entre exposition à la chlordécone et risque de cancer de la prostate : l'Institut national du cancer lance un nouveau programme de recherche, 28 nov. 2019. En ligne, [//www.e-cancer.fr/content/download/278509/3954296/file/CP_-_Programme_de_recherche_liens_chlordécone_et_risque_de_cancer_de_la_prostate.pdf](http://www.e-cancer.fr/content/download/278509/3954296/file/CP_-_Programme_de_recherche_liens_chlordécone_et_risque_de_cancer_de_la_prostate.pdf)

produisit un rapport³⁹ stipulant que notre étude mise en cause par l'INCa « *was of generally good quality* ⁴⁰ ».

Les débats, voire les controverses, sont inhérents à la science et ils sont les bienvenus. Toute critique scientifique est recevable, encore faut-il qu'elle soit étayée et accessible de manière transparente à tous, qu'elle ne se cache pas derrière un anonymat ou un paravent institutionnel et que la possibilité soit donnée aux chercheurs, à qui la critique est adressée, d'y répondre.

J'identifie dans ces divers propos et attitudes une tentative de « fabrication du doute ». Cette expression, employée pour la première fois par deux historiens américains⁴¹, puis reprise en France par des journalistes du Monde⁴², fait référence aux stratégies de manipulation de la science pour créer des controverses artificielles. Dans le cas présent, en s'appuyant sur les incertitudes scientifiques inévitables, ces propos et attitudes ont entretenu artificiellement une controverse ⁴³ destinée à minorer les conséquences sanitaires entraînées par la pollution au chlordécone.

« L'État doit prendre sa part de responsabilité » déclarait encore le Président de la République en septembre 2018 ⁴⁴. Pour cela, il ne faut ni nier, ni minorer les faits, quand bien même des incertitudes subsistent.

Conclusion : l'avenir

La pollution environnementale des Antilles françaises au chlordécone est une situation inédite à de nombreux égards. Depuis des années, les Guadeloupéens et les Martiniquais souffrent des conséquences économiques et sociétales entraînées par la pollution de leurs lieux de vie, de l'image dégradée de leur territoire et du sentiment d'avoir été sciemment empoisonnés. Cette pollution est appelée à perdurer ; la recherche, les mesures de prévention et plus globalement celles relatives à la gestion des risques sanitaires devront l'être également. Cela ne pourra se faire efficacement qu'avec l'adhésion des populations antillaises. Mais le préalable est qu'on leur tienne un langage de vérité, sans atermoiement, sur les risques sanitaires encourus. Une telle tâche revient à tous les acteurs, des chercheurs aux praticiens de santé, mais aussi et en premier lieu à ceux qui sont en responsabilité et qui portent les politiques de santé publique.

³⁹ L'INCa, voir annexe de l'appel à candidatures 2020, programme de recherche sur le lien entre l'exposition à la chlordécone et le cancer de la prostate dans le contexte des Antilles. En ligne :

https://www.e-cancer.fr/content/download/291464/4150610/file/AAC2020_CHLORDECONE_Appel_a_candidatures.pdf

⁴⁰ Dans d'autres passages, on relève : « *there are no difficulties with the study* » ; « *felt that the study in Guadeloupe was of good quality* ».

⁴¹ Oreskes N, Conway E. *Les Marchands de doute*. Paris : Le Pommier, 2012, [éd. originale : New York, Bloomsbury Press, 2010]

⁴² Foucart S, Horel S, Laurens S. *Les gardiens de la raison. Enquête sur la désinformation scientifique*. La Découverte, 2020.

⁴³ Lिंगgaard J. Chlordécone : fin de la controverse sur les liens avec le cancer de la prostate. *Mediapart*, 3 juil. 2019, Site Mediapart : www.mediapart.fr/journal/france/030719/chlordeccone-fin-de-la-controverse-sur-les-liens-avec-le-cancer-de-la-prostate

Lionel Cavicchioli L, Chlordécone et cancer : à qui profite le doute ? *The Conversation*, 14 mars 2019, <https://theconversation.com/chlordeccone-et-cancer-a-qui-profite-le-doute-113334>

⁴⁴ Déclaration de M. Emmanuel Macron, 27 sept. 2018..., *op. cit.*



Public Health: Industrial Workplace

Source unknown, newspaper cutting, 1926 ©Wellcome Collection

POLITIQUE ET FUMÉES URBAINES

Naissance d'une politique française de lutte contre la pollution atmosphérique de la fin du XIX^e siècle jusqu'aux années 1960

Stéphane FRIoux

Maître de conférences en histoire contemporaine, université Lyon 2/UMR LARHRA

Résumé

Au cours des années 1950, une politique française de recherche sur la pollution atmosphérique urbaine se met en place. Le smog qui frappe dramatiquement la capitale britannique, Londres, en décembre 1952, agit comme un événement déclencheur. Alors que depuis le XIX^e siècle, on cherchait à prévenir les fumées industrielles trop noires et abondantes, on découvre désormais que le danger est invisible, et généralisé en raison des autres sources d'émission que sont le chauffage des particuliers et les automobiles. Cet article éclaire les principaux acteurs et enjeux qui orientent les débuts d'une politique publique spécifique à la pollution de l'air. Il se focalise particulièrement sur les institutions de recherche qui vont produire du savoir, depuis la fin du XIX^e siècle jusqu'à la fin des années 1960, soit avant que la pollution de l'air, au cœur de l'interaction entre santé et environnement, ne soit un problème dévolu prioritairement au ministère de l'Environnement et à ses ingénieurs.

Mots-clés : Histoire du XX^e siècle, pollution atmosphérique, politiques publiques

Abstract

The beginnings of a French policy against air pollution (late 19th century-1960s)

During the 1950s, a French research policy on urban air pollution was established. The smog that dramatically hit the British capital, London, in December 1952, acted as a trigger. While since the 19th century, the public officials had been trying to prevent the abundant and too dark industrial fumes, they then discovered that the danger was invisible, and generalized because of the other sources of emission which were the heating of the private individuals and the cars. This article sheds light on the main actors and issues guiding the beginnings of a specific public policy on air pollution. It focuses particularly on the research institutions that produced knowledge from the end of the 19th century until the end of the 1960s, i.e. before air pollution, at the heart of the interaction between health and the environment, became a problem primarily for the Ministry of the Environment and its engineers.

Keywords: History, 20th century, Pollution, Air, Public Policies

Londres, décembre 1952. La capitale britannique est paralysée par un épais brouillard, la circulation automobile est arrêtée, et les hôpitaux sont submergés. En quelques jours, des centaines de personnes décèdent, leur système respiratoire, parfois déjà affaibli, étant victime de concentrations très élevées de dioxyde de soufre (SO₂) dans l'air. Cette élévation subite du taux de SO₂ est causée par un phénomène météorologique connu, l'inversion de température, qui piège les gaz polluants dans la basse atmosphère. Le bilan définitif est de plusieurs milliers de morts, si l'on étudie les bilans sanitaires des semaines qui suivent cet événement. Des alertes avaient déjà eu lieu, notamment dans la vallée de la Meuse, en Belgique, en 1930, et dans la capitale britannique en 1880 et 1899. Une autre forme de pollution de l'air commençait à faire parler d'elle, à Los Angeles, sous forme d'un smog qui irrite les yeux et dont on ne comprenait pas encore très bien la formation. Le monde occidental du milieu du XX^e siècle ne peut donc plus ignorer le risque sanitaire que fait peser la pollution de l'air, quand bien même l'évaluation des relations de cause à effet demeure encore rudimentaire.

C'est dans ce contexte que le Conseil supérieur d'hygiène publique de France émet le vœu qu'une commission soit instaurée pour étudier un problème qui, en France, est alors traité essentiellement à l'échelon local. La lutte contre la pollution de l'air se résume en effet à des initiatives municipales de concertation pour faire diminuer les fumées, malgré une première loi sur les fumées industrielles et des grands établissements (1932), peu appliquée dans le contexte délicat de la crise économique des années 1930. La rupture des années 1950 est donc majeure : il s'agit de rendre plus scientifique l'étude de la pollution de l'air, auparavant préemptée par les ingénieurs et menée par quelques chimistes et toxicologues isolés, et d'opérer un cadrage national des mesures.

Pour comprendre comment se forme, en une dizaine d'années, une véritable communauté française d'étude de la pollution de l'air, il faut remonter brièvement dans le temps pour faire l'état des lieux de l'existant, avant la Seconde Guerre mondiale. Ensuite, il est nécessaire d'analyser la commission interministérielle créée en 1954, sa composition et la nature de ses travaux et enfin de retracer la mise en place d'une stratégie de mesure de la pollution de l'air, conçue et réalisée par différents acteurs. Cet objectif métrologique va largement résumer l'action publique en matière de lutte contre la pollution de l'air en France au cours des années 1960.

De l'observatoire de Montsouris à la lutte contre les fumées industrielles

Les fumées charbonneuses ne sont pas l'invention de l'ère industrielle, mais plutôt la conséquence d'un basculement du système énergétique, qui a pu commencer plus tôt en Grande-Bretagne qu'en France, dès l'époque préindustrielle⁴⁵. Les progrès de la chimie à l'époque révolutionnaire et napoléonienne entraînent quant à eux des émanations acides et des dégâts aux cultures, sans que des conséquences sanitaires ne soient réellement prouvées, ce qui favorise l'arbitrage administratif que prévoit le décret de 1810 sur les établissements « dangereux, incommodes ou insalubres ». Cet arbitrage est généralement effectué au profit de l'industrie ; les autorités politiques et scientifiques pensent que les nuisances diminueront à mesure que la technique se perfectionne⁴⁶. L'environnement

⁴⁵ Cavert W. *The Smoke of London. Energy and Environment in the Early Modern City*. Cambridge : Cambridge University Press, 2016. Mathis C-F. *La civilisation du charbon en Angleterre, du règne de Victoria à la Seconde Guerre mondiale*. Paris : Vendémiaire, 2021.

⁴⁶ Massard-Guilbaud G. *Histoire de la pollution atmosphérique. France, 1789-1914*. Paris : Éditions de l'EHESS, 2010.

urbain est cependant bien l'objet d'une veille hygiéniste, mais celle-ci traque avant tout les miasmes, les mauvaises odeurs, les foyers de putréfaction des matières organiques.

La naissance d'une surveillance régulière de l'air

Alors que la bactériologie identifie les germes pathogènes, invisibles et inodores, la modification de la composition de l'air fait l'objet de nouvelles analyses. À Paris, au sein de l'Observatoire astronomique de Montsouris, un service est érigé en observatoire météorologique indépendant des astronomes en 1873. Selon un historique rédigé par l'institution en 1900, dans les quatre années qui suivent, « l'observatoire étudie les diverses parties du programme qui lui est imposé : l'étude de l'atmosphère et de ses variations, du sol et de ses eaux, envisagée soit au point de vue de la science pure, soit dans ses applications à l'hygiène et à l'agriculture »⁴⁷. L'administration de la capitale s'engage dans son cofinancement à compter de 1876. Les prélèvements de l'air, effectués chaque midi dans le parc de Montsouris depuis 1877, sont étudiés par le service des analyses chimiques. Les substances régulièrement dosées sont l'ozone, l'azote ammoniacal et le dioxyde de carbone, alors appelé acide carbonique. Au tournant du XX^e siècle, de nouveaux lieux de surveillance sont institués, comme les lignes de métropolitain. Dans l'entre-deux-guerres, bien que les dosages ne semblent plus être systématiques, des recherches scientifiques sont menées à Paris, en particulier au Collège de France, au laboratoire du physicien d'Arsonval avec la collaboration du docteur Frédéric Bordas⁴⁸, et au laboratoire de toxicologie de la Préfecture de Police où le chimiste Kohn-Abrest s'intéresse au monoxyde de carbone issu des automobiles. Pendant ce temps, les villes britanniques se mettent à mesurer régulièrement les taux de dioxyde de soufre⁴⁹.

Le primat de la solution technique

En 1873, à Londres, un épisode de brouillard est corrélé à une hausse de la mortalité. *Le Lancet* attribue les décès aux produits chimiques qui auraient été véhiculés par l'air pour expliquer la surmortalité londonienne par rapport aux autres villes. En janvier-février 1880, un nouvel épisode fait bondir la mortalité à un pic inconnu depuis les vagues de choléra. Le météorologue Rollo Russel met l'entière responsabilité du phénomène sur le compte de la fumée de charbon⁵⁰.

Face à l'incertitude et au manque de consensus scientifique, c'est du côté de l'ingénierie et de la technique, pour réduire la pollution à la source, que l'on place les espoirs. Malgré des séries de déceptions depuis le début du siècle, les promesses du perfectionnement technique n'en finissent pas de susciter des écrits. À la fin des années 1890, un concours d'appareils dits « fumivores », c'est-à-dire destinés à réduire les fumées noires des cheminées de chaudières alimentées au charbon, est organisé à Paris. Les membres du jury ne décernent pas de premier prix mais estiment que certains dispositifs fonctionnent assez bien pour que l'on incite les industriels à les adopter⁵¹. Comme plusieurs villes états-uniennes⁵², Paris entre dans la voie de la lutte contre les fumées avec l'ordonnance du préfet de police du 22 juin 1898. L'application passe par une surveillance, à partir du début du XX^e siècle, effectuée par le service des établissements classés qui relève de la préfecture parisienne. Des

⁴⁷ *Annales de l'observatoire municipal de Montsouris*. Tome I. Année 1900, p. XII.

⁴⁸ Bordas F. Les fumées et les poussières dégagées par les locomotives. *Le Mouvement sanitaire*, 1929, 57 :173-185.

⁴⁹ Mosley S. "A Network of Trust": Measuring and Monitoring Air Pollution in British Cities, 1912-1960. *Environment and History*, 2009, 15: 273-302.

⁵⁰ Thorsheim P. *Inventing Pollution. Coal, Smoke and Culture in Britain since 1800*. Athens : Ohio University Press, 2006.

⁵¹ Archives de Paris, D9J27, Rapport de la Commission technique sur le concours pour la suppression des fumées produites par les foyers des chaudières à vapeur, 1897.

⁵² Stradling D. *Smokestacks and progressives. Environmentalists, Engineers and Air Quality in America, 1881-1951*. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 1999.

villes de province – Lyon en 1905 par exemple, suivie plus tard par Lille, Tourcoing, Troyes, etc. – emboîtent le pas à la capitale. Persuasion, plutôt que répression : telle est la philosophie de services municipaux de contrôle qui relèvent bien plus de l'ingénierie que de l'hygiène publique. La dimension sanitaire, traduite par exemple par le problème de l'impact possible de la pollution sur les voisins, est évacuée. Les ingénieurs municipaux cherchent essentiellement à convaincre leurs collègues du monde industriel de faire des modifications sur leurs systèmes énergétiques.

Dans l'entre-deux-guerres, les pouvoirs publics français tâtonnent. Des spécialistes de la lutte contre les fumées industrielles soulignent déjà que les mesures réglementaires ne sont pas suffisantes pour faire diminuer la pollution de l'air des villes parce que les cheminées domestiques ne sont pas visées par les dispositifs réglementaires (Fig. 1)⁵³. Selon eux, la solution d'avenir réside dans le changement de combustible (coke, gaz, électricité). Face aux plaintes émanant de la population et de ses élus, en particulier des banlieues et cités industrielles, les législateurs français votent la loi dite Morizet du 20 avril 1932. Celle-ci est cependant rapidement un obstacle car le législateur a donné un délai plus court (un an après la publication de l'arrêté préfectoral pris en lien avec la loi) pour les bâtiments publics et commerciaux, que pour les établissements industriels. Autrement dit, la puissance publique doit montrer l'exemple en commençant par ne plus faire fumer lycées, hôtels des postes, manufactures des tabacs, hôpitaux, et autres immeubles pourvus de grosses chaudières et émetteurs de fumées. Le contexte de crise économique n'aide pas non plus à inciter les industriels à prendre les devants. Enfin, sur le plan scientifique, des études diverses sont menées, comme sur la climatologie locale dans des villes soumises à de fréquents brouillards, mais sans traduction concrète au niveau de l'action publique⁵⁴.

L'impulsion par la catastrophe ou le choc du smog londonien de décembre 1952

Le « Great smog » de décembre 1952 à Londres est en apparence un « hors-champ » par rapport au récit de la pollution atmosphérique en France, mais c'est un épisode qu'il faut connaître et convoquer pour comprendre la dynamique de montée du phénomène dans l'agenda scientifique. On peut le considérer comme la grande catastrophe internationalement connue en matière de pollution de l'air, exemple qui a rappelé aux contemporains d'autres catastrophes oubliées ou négligées, comme celles de la vallée de la Meuse en Belgique (décembre 1930) et de Donora, en Pennsylvanie (octobre 1948) (Fig. 2)⁵⁵.

⁵³ Humery R. *La lutte contre les fumées, poussières et gaz toxiques*. Paris : Dunod, 1933.

⁵⁴ Frioux S. Problème global, action locale : les difficultés de la lutte contre les fumées industrielles à Lyon (1900-1960). In Letté M, Le Roux T ed. *Débordements industriels. Environnement, territoire et conflit XVIII^e-XXI^e siècle*. Rennes : PUR, 2013 : 317-33.

⁵⁵ Pour une étude d'histoire environnementale sur l'événement, voir Page Snyder L. "The Death-Dealing Smog over Donora, Pennsylvania", *Industrial Air Pollution, Public Health Policy, and the Politics of Expertise, 1948-1949. Environmental History Review*, 1994, 18: 117-139.

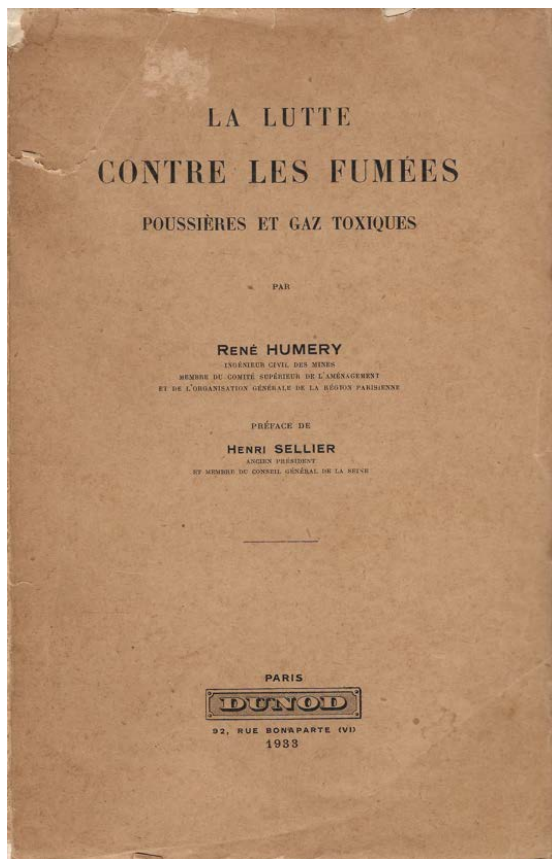


Fig. 1 La lutte contre les fumées, poussières et gaz toxiques.
Couverture de René Humery, Paris, Dunod, 1933.

	Vallée de la Meuse, 1930	Donora, 1948	Londres, 1952
Conditions atmosphériques	Anticyclone, inversion et brouillard	Anticyclone, inversion et brouillard	Anticyclone, inversion et brouillard
Topographie	Vallée	Vallée	Plaine
Source de polluants la plus probable	Industrie (dont aciéries et usines de zinc)	Industrie (dont aciéries et usines de zinc)	Utilisation domestique du charbon
Nature de la maladie	Irritation chimique des muqueuses exposées	Irritation chimique des muqueuses exposées	Irritation chimique des muqueuses exposées
Décès parmi les sujets préalablement atteints de troubles cardio-respiratoires	Oui	Oui	Oui
Epoque des décès	A partir du troisième jour de l'épisode	A partir du troisième jour de l'épisode	A partir du premier jour de l'épisode
Rapport du nombre de maladies au nombre de décès	Inconnu	75 : 1 à 300 : 1	Le nombre de malades ne présente pas le rapport prévu avec le nombre de décès
Résultats des autopsies	Lésions inflammatoires des poumons atteignant le parenchyme	Lésions inflammatoires des poumons respectant le parenchyme	Lésions inflammatoires des poumons atteignant le parenchyme
Cause supposée de l'irritation	Composés oxygénés du soufre et matières particulaires	Composés oxygénés du soufre et matières particulaires	Composés oxygénés du soufre et matières particulaires

Fig. 2 Comparaison entre les trois principaux accidents de pollutions atmosphériques : vallée de la Meuse 1930, Donora (Pennsylvanie) 1948, Londres 1952. In Harry Heiman, « Les effets de la pollution de l'air sur la santé de l'homme » In Barker K *et al.* *La pollution de l'air*, Genève, OMS, 1963, p. 185.

Création d'une commission interministérielle d'étude de la pollution atmosphérique

En relation avec cette prise de conscience de ces précédentes catastrophes, une commission interministérielle d'étude de la pollution atmosphérique est instaurée en mai 1954 auprès du ministre de la Santé publique et de la population. La décision fait suite à une série de vœux émanant du 24^e congrès de chimie industrielle, de la Section d'hygiène urbaine et rurale du Musée social⁵⁶ – anciennement impliquée dans les problèmes d'hygiène urbaine et dans la naissance de l'urbanisme⁵⁷ – et enfin du Conseil supérieur d'hygiène publique. Les cercles de l'expertise d'État et de chercheurs ou responsables de laboratoires qui sont présents dès la première réunion de cette commission pour s'emparer du sujet de la pollution atmosphérique sont pluriels, même si restreints en termes d'effectifs numériques. Notons en premier lieu l'Institut national d'hygiène (INH), qui fournit une contribution à la structuration d'une communauté de recherche de la pollution atmosphérique avec les professeurs Victor Raymond, André Roussel, Pierre Bourbon. Viennent en second lieu les scientifiques issus de

⁵⁶ *Cahiers du musée social*, 1954, 1-2, 1954 : 40.

⁵⁷ Horne J. *A Social Laboratory for Modern France: The Musée Social and the rise of the Welfare State*. Durham: Duke University Press, 2002.

la toxicologie et de la médecine du travail, disciplines qui, travaillant sur des atmosphères closes, fonctionnent avec – en principe – moins d'incertitude que les travaux sur l'effet sanitaire de l'air extérieur. Deux toxicologues-pharmaciens de la Faculté de pharmacie de Paris méritent d'être évoqués : les professeurs René Fabre et René Truhaut. Le premier publie dès 1943 une synthèse sur *L'air des locaux de travail*. Le second participe à la naissance d'une communauté d'experts sur les risques liés aux additifs alimentaires et commence une longue carrière internationale sur différentes questions de santé promises à une longue postérité : les produits phytosanitaires et la pollution de l'air. Au fil des séances de ces premières années, les orateurs présentent un état des lieux des institutions susceptibles d'aider à mieux comprendre l'état du problème. Tout se passe comme si l'on cherchait un peu de tous côtés, du microbe à la radioactivité⁵⁸. L'impression qui se dégage est celle d'une définition large, malléable, non stabilisée, de la pollution atmosphérique, ce qui peut évidemment peser sur la capacité à cadrer le problème et à envisager des mesures concrètes pour le réduire.

Circulation des savoirs et poids de l'incertitude

La Commission interministérielle fonctionne aussi comme un lieu de circulation du savoir entre Paris et les arènes internationales de fabrication de l'expertise, selon la tradition qui a pu déjà exister à la fin du XIX^e siècle en hygiène publique ou en matière de protection du travail dans la première moitié du XX^e siècle⁵⁹. Des traductions d'articles américains ou britanniques figurent ainsi dans les dossiers d'archives de la sous-direction de l'hygiène publique du ministère de la Santé relatifs à la commission. Certains de ses membres participent à des conférences internationales et en rendent compte à leurs collègues : le médecin militaire André Costedoat est l'auteur en 1956 d'un rapport au comité de santé publique de l'Union de l'Europe occidentale (UEO, organisation européenne fortement liée à l'OTAN), comité où la France avait proposé, en 1955, de mettre la question à l'ordre du jour⁶⁰. Lors de la séance du 19 juin 1956, le même Costedoat « fait part de sa récente mission à Londres avec M. Bugnard [directeur de l'Institut national d'hygiène] où ils ont assisté à une Commission d'étude des pollutions de l'air par les produits radioactifs en temps de paix (centrales nucléaires) », juste avant la création au sein de l'INH du Service central de protection contre les rayonnements ionisants⁶¹.

Au cours des discussions de la commission, les savants avancent prudemment en recourant, dans leurs propos, au registre de l'incertitude : « Nous ne savons pas de façon précise quelles sont les causes de l'augmentation de mortalité dans les smogs. Nous ignorons à peu près tout des causes de mortalité, s'agit-il des produits gazeux, CO₂ et SO₂ ? S'agit-il des particules solides et en particulier des aérosols qui contiennent de nombreux imbrûlés, goudrons, carbure d'hydrogène, etc. ? Y a-t-il intervention de microbes ou de virus ? », écrit le professeur Raymond en 1957⁶². Il semble en aller de même dans les instances internationales. Ainsi, au sein de l'UEO en 1957, chaque pays tire dans un sens différent⁶³.

D'après le rapport français, la nocivité de la pollution habituelle de l'air des grandes villes est discutable

Le rapport du Royaume-Uni estime qu'il existe une relation entre le cancer du poumon et la pollution de l'air ; des recherches sur la présence de substances cancérigènes dans l'air pollué sont en cours. D'autres recherches tendent à élucider les relations possibles entre la pollution aérienne et la fréquence des bronchites.

Le rapport belge exprime lui aussi des craintes sur le rôle de l'air de mauvaise qualité dans l'apparition du cancer du poumon.

⁵⁸ Archives nationales, France (désormais AN), cartons 19760161/19 et 19760161/20.

⁵⁹ Kott S. Une communauté épistémique du social ? Experts de l'OIT et internationalisation des politiques sociales dans l'entre-deux-guerres. *Genèses*, 2008, 2, 71 : 26-48.

⁶⁰ AN, 19760161/20, sous-chemise « Pollution atmosphérique. Rapport Costedoat à l'OMS, mai 1956 ».

⁶¹ AN, 19760161/20, commission interministérielle d'étude de la pollution atmosphérique procès-verbal de la séance du 19 juin 1956.

⁶² AN, 19760161/20, rapport du professeur Raymond sur le symposium de Milan 1957.

⁶³ AN, 19780156/1, document intitulé « Union Européenne Occidentale. Comité de Santé publique. Rapport collectif français sur la pollution de l'atmosphère, Doc SOC(55)7 », s.d. [été ou automne 1957].

Le rapport hollandais est sceptique sur la réalité d'un danger quelconque pour l'homme. Il pense que les risques sont plus grands pour les cultures maraîchères, l'élevage, les immeubles.

Il apparaît ainsi que l'opinion est assez divisée et que des enquêtes sont encore nécessaires.

Ce qui ressort de la lecture des dizaines de pages de procès-verbaux des séances de la commission (séances qui durent généralement deux heures à deux heures trente), et des versions dactylographiées des rapports qui y sont présentés, c'est un processus de spécialisation progressive des débats, qui se traduit par la mise à l'écart de certains sujets (pollution microbienne, radiations ionisantes) et le centrage sur la trilogie industrie - chauffage domestique - gaz d'échappements, les trois causes principales d'une pollution de l'air dont on enlève les microbes et la radioactivité. Cette réduction est également opérée par les préfets parisiens qui ne masquent pas l'inquiétude que soulèvent les statistiques sanitaires comme l'augmentation des cas de cancer du poumon à Paris depuis 1950⁶⁴. Soulignons en outre l'absence de préconisations concrètes jusqu'en 1960. Contrairement à l'action plutôt rapide qui est prise en Grande-Bretagne – mais ce pays connaissait de nombreux débats sur le rapport entre brouillard et évolution de la mortalité depuis les années 1870-1880 – avec le *Clean Air Act* de 1956 visant à exclure la commercialisation des charbons les plus polluants dans des zones bien déterminées, la France tergiverse. De plus, malgré le rôle de coordination officiellement donné au ministère de la Santé publique par un décret du 28 juillet 1960, l'élaboration de la loi du 2 août 1961 sur la pollution atmosphérique et les odeurs⁶⁵ ne semble pas avoir été préparée dans ce cénacle, qui est seulement consulté au printemps 1962 pour la phase de préparation des décrets d'application.

D'abord la mesure, encore la mesure, toujours la mesure

En mai 1961, à l'Assemblée nationale, la députée Marcelle Devaud indique que dans la lutte contre la pollution de l'air, « la France n'est pas en avance et nous nous devons de rattraper rapidement le temps perdu »⁶⁶. La quête de l'air pur passe alors par des mesures : mesures de la qualité de l'air et des teneurs en différents polluants, qui doivent ensuite indiquer les mesures d'ordre réglementaire à mettre en œuvre. Autrement dit, c'est de la science, permettant de décrire un état objectif de la situation atmosphérique des grandes villes comme Paris, que l'on peut tirer des indications pour l'action.

Les instances de métrologie et de discussion des résultats : des laboratoires parisiens à l'APPA

Les deux instances parisiennes héritées de la Troisième République, Laboratoire « municipal », sous l'autorité de la Préfecture de Police, et Laboratoire d'hygiène de la Ville de Paris (relevant de la Préfecture de la Seine), servent d'aiguillon et de modèle. À partir de 1955 sont mises en place des mesures quotidiennes du dioxyde de soufre, d'abord au cœur de la capitale et en banlieue sud (Antony). Cette nouveauté au niveau français n'est pas si innovante sur le plan international, si l'on considère le cas britannique déjà évoqué, et celui de Los Angeles où, en 1951, 13 stations de mesure étaient déjà en fonctionnement pour surveiller le taux de dioxyde de soufre, rejointes en 1955 par 20 stations destinées à la mesure des taux d'ozone. Dès 1956-1957, des examens de sang de certaines catégories de la population parisienne (conducteurs de véhicules, gardiens de la paix) avaient révélé la présence de monoxyde de carbone (CO) et même dans 15 % des cas de conducteurs cobayes volontaires, un dépassement du seuil de toxicité. En 1959, le directeur du Laboratoire municipal Henri

⁶⁴ Pelletier E. *La pollution atmosphérique à Paris et dans le département de la Seine, Extrait de « La Conjoncture Économique dans le Département de la Seine » pour le quatrième trimestre 1957, présentée par M. Emile Pelletier, Préfet de la Seine.* Paris : Imprimerie municipale, 1958 : 9-10.

⁶⁵ Sur la genèse de cette loi, voir Frioux S. Genèse et application de la loi de 1961 sur la pollution atmosphérique. *Histoire@Politique*, 2021, 43 : www.histoire-politique.fr. (consulté le 20 avril 2022).

⁶⁶ *Journal officiel de la République française. Débats parlementaires. Assemblée nationale, compte rendu intégral des séances*, vendredi 19 mai 1961 : 857.

Moureu estime toutefois que les résultats sont rassurants : aucun résultat n'a à ce moment atteint le seuil de toxicité fixé à 1/100 de CO dans le sang impliquant un danger d'oxycarbonémie⁶⁷. Cependant, l'année suivante, la teneur moyenne dans l'air est de 25 ppm. Elle est cette fois-ci jugée inquiétante par Moureu, selon qui les vapeurs sont « trop élevées », ainsi que par certains médias⁶⁸.



Fig. 3 Publicité. En fin de volume de la *Revue trimestrielle de l'Association pour la prévention de la pollution atmosphérique*, vol. 3, n°4, oct-déc 1961.

Basses-Pyrénées qui abrite le complexe gazier et chimique de Lacq. L'association d'universitaires médecins et d'ingénieurs des mines aboutit à un attentisme optimiste : on rend « hommage aux efforts faits par la Société Nationale des Pétroles d'Aquitaine pour diminuer la pollution autour de l'usine de Lacq »⁶⁹. Au sein de l'INH, puis de l'INSERM, les effets de cette situation exceptionnelle causée par un grand complexe pétrochimique en zone peu urbanisée sont suivis régionalement, ce qui induit la création d'un laboratoire à Lagor, dirigé par le toxicologue René Truhaut, puis à Toulouse d'une unité de recherche spéciale (U57), confiée au professeur toulousain Pierre Bourbon⁷⁰.

La commission interministérielle trouve un relais opérationnel dans l'Association pour la prévention de la pollution atmosphérique (APPA). Fondée en juin 1958 par un aréopage de sommités hygiénistes venues de l'Institut national d'hygiène, de l'université, des laboratoires d'hygiène parisiens, mais également de personnalités impliquées dans l'industrie (Gaz de France en particulier), elle se dote dès janvier 1959 d'une revue trimestrielle (Fig. 3). Une section lyonnaise est créée en mars 1960, ouvrant la voie à une multiplication des branches régionales de l'APPA dans la décennie suivante (on en compte 20 en 1970). Les sections locales présentent des configurations d'acteurs différentes selon les régions (Marseille et Rouen avec plus d'industriels, Grenoble structurée par les universitaires). Le bureau municipal d'hygiène de Lyon va mettre en place un réseau de 8 postes dits « S.F. » pour mesurer le dioxyde de soufre et les particules de fumées. Le réseau s'étend dans les années suivantes, tandis que la raffinerie de Feyzin, mise en service en 1964, et la centrale thermique d'EDF à Loire-sur-Rhône, un peu plus au sud, disposent de leurs propres réseaux de postes. Dès 1961 un important comité départemental fonctionne à Pau, chef-lieu du département des

⁶⁷ AN, 19760161/20, compte rendu de la séance de la Commission d'étude des pollutions atmosphériques, 8 novembre 1956 et procès-verbal de la séance du 3 février 1959.

⁶⁸ Reportage « L'air de Paris », *Les Actualités françaises*, 20 janvier 1960, 1min50. Consultable sur <http://www.ina.fr/video/AFE85008580/paris-s-intoxique-13-000-tonnes-par-an-de-poussieres-sur-la-capitale-video.html>

⁶⁹ *Revue trimestrielle de l'Association pour la prévention de la pollution atmosphérique*, 1961 : 52-53.

⁷⁰ Charvolin F et al. *Un air familial. Socio-histoire des pollutions atmosphériques (mi-XIX^e-XXI^e siècle)*. Paris : Presses des Mines, 2015.



Fig. 4 Carte « Opération zone sans fumées ». Préfecture de la Seine. Direction de l'Habitation. *Lutte contre la pollution atmosphérique due aux foyers domestiques. Action entreprise à Paris, Campagne 1960-1961, septembre 1961.*

Une action limitée : la création des zones « sans fumées ni poussières »

Dans la capitale, la Direction technique de l'habitation de la Préfecture de la Seine commence dès l'hiver 1960-1961 à créer des zones « sans fumées ni poussières » dans le XI^e et dans le XVI^e arrondissements : il s'agit d'espaces où l'on ne peut plus utiliser le charbon le plus riche en impureté, ce qui anticipe la principale mesure qui découlera de la loi de 1961⁷¹. Le choix des zones n'est pas fait au hasard et provient des premières mesures opérées dans les années 1950. Un premier bilan dressé fin 1958 souligne ainsi la forte pollution au dioxyde de soufre dans le quartier de Passy, dans le XVI^e

⁷¹ Préfecture de la Seine, Direction de l'Habitation. *Lutte contre la pollution atmosphérique due aux foyers domestiques. Action entreprise à Paris, Campagne 1960-1961, septembre 1961.*

arrondissement, cité juste après la commune de Saint-Denis, fortement industrielle et siège d'une centrale thermique EDF⁷². On décide de comparer ce quartier aisé et résidentiel avec un quartier fortement peuplé où la petite industrie et l'artisanat occupent une place importante (dans le XI^e arrondissement). Dès décembre 1960, une note au ministre explique qu'en raison « de la part importante qui revient aux foyers domestiques dans la pollution atmosphérique des grandes villes une première réglementation s'impose, c'est celle du contrôle du fonctionnement des appareils de chauffage des immeubles d'habitation »⁷³. Les expérimentations parisiennes de l'hiver 1960-1961 sont poursuivies l'hiver suivant, et servent de support aux arrêtés qui permettent de concrétiser les mesures contenues dans le décret du 17 septembre 1963 pris en application de la loi du 2 août 1961. La France se dote d'une première zone « sans fumée », sur le modèle des *smokeless zones* britanniques... mais l'exemple parisien reste isolé jusqu'aux années 1970⁷⁴. L'extension de la zone sans fumée, dite désormais « zone de protection spéciale », est prévue pour les agglomérations de Lille et de Lyon dans les « Cent mesures pour l'environnement » de juin 1970, et effective en 1974. La montée en puissance du programme électronucléaire français rend ensuite ce type d'action relativement obsolète, en attendant la montée en puissance d'une focalisation épidémiologique et hygiéniste sur les gaz d'échappement automobiles comme les oxydes d'azote et les hydrocarbures imbrûlés.

Conclusion

Peu travaillées dans l'historiographie française des pollutions, les années 1950 représentent le moment pendant lequel s'opère concrètement le passage de la *pollution-dégât*, qui peut se réparer par compensation financière et est l'objet de mesures de limitation des « nuisances industrielles », à la *pollution-risque* : risque pour la santé, évidemment, avec la mention du caractère cancérigène de certaines substances présentes dans l'atmosphère (hydrocarbures imbrûlés et benzopyrène), risque pour l'attractivité urbaine, et risque pour l'environnement et la nature, en milieu citadin (végétation des parcs) comme en zone rurale, autrement dit pour ce qu'on appellerait aujourd'hui l'écosystème⁷⁵. Le smog de décembre 1952 qui frappe la capitale britannique concrétise le risque, auquel il faut parer et que l'on peut prévenir en arrêtant la combustion des charbons les plus riches en impuretés. Les années 1960 sont le moment d'un essor rapide des mesures, et d'une communication à l'échelle internationale des spécialistes de la pollution de l'air qui espèrent - en vain - une standardisation des appareils et des protocoles. La mesure constitue alors l'opération la plus routinière de la politique contre la pollution atmosphérique qui devient, ce faisant, plus une philosophie de gestion concertée du phénomène qu'une visée de restrictions. Jusqu'aux débuts du ministère de l'Environnement et de l'action interministérielle en faveur de l'environnement qui placeront le renforcement des « réseaux de mesure » au cœur des priorités⁷⁶, les dispositions législatives demeurent ainsi limitées à la zone de protection spéciale parisienne issue de la loi du 2 août 1961.

⁷² AN, 19760161/20, procès-verbal de la séance de la commission d'étude de la pollution atmosphérique, 3 février 1959.

⁷³ AN, 19760161/23, note au ministre, 13 décembre 1960 (signée Dr Fourouget).

⁷⁴ Il fut réclamé à plusieurs reprises par des hygiénistes lyonnais, notamment dès 1963 (archives départementales du Rhône et de la Métropole de Lyon, 1914W56, vœu concernant la prévention de la pollution atmosphérique présenté par le Dr Violet au nom du Comité lyonnais de l'APPA, 25 juillet 1963).

⁷⁵ De la même façon que Jean-Baptiste Fressoz l'a fait à propos du XIX^e siècle (voir son article Beck Back in the Nineteenth Century : Towards a Genealogy of Risk Society. *History and Technology*, 2007, 23/4 : 333-350), je nuancerais fortement la thèse d'Ulrich Beck qui postule l'apparition d'une société du risque à la fin du XX^e siècle.

⁷⁶ AN, 20080069/9, dossier de la séance du Comité interministériel d'action pour la nature et l'environnement du 26 juillet 1973.

RECHERCHES SUR LA POLLUTION ATMOSPHÉRIQUE

La pollution atmosphérique : des données de la recherche aux décisions réglementaires et à la gestion des risques

Francelyne Marano

Professeure émérite Université de Paris Cité

Résumé

Francelyne Marano est professeure à l'Université de Paris Cité. Elle est spécialiste de l'étude des mécanismes d'action des polluants atmosphériques (amiante, particules Diesel, particules atmosphériques, nanoparticules). Elle a été présidente de la commission spécialisée sur les risques environnementaux au Haut Conseil de la Santé Publique. Dans cet article, elle souligne que les différents épisodes aigus de pollution atmosphérique d'origine anthropique pendant la première moitié du XX^e siècle, accompagnés d'une augmentation brutale et importante de la mortalité, ont constitué les premières alertes sur les impacts néfastes des polluants atmosphériques sur la santé. Ils ont été suivis par des études épidémiologiques qui ont associé des mesures de plus en plus précises des polluants atmosphériques à la morbidité et la mortalité d'origine respiratoire, cardiovasculaire puis au cancer. Cependant, ce sont les recherches expérimentales pluridisciplinaires de la fin du XX^e siècle qui ont fourni les explications causales nécessaires. Ceci a conduit à une prise de conscience internationale et des réglementations de plus en plus contraignantes sur les émissions de polluants.

Mots-clés : pollution atmosphérique, particules fines, épidémiologie, recherches expérimentales, réglementation

Abstract

Air pollution: from research findings to regulatory decisions and risk management

Francelyne Marano is Professor at the Université of Paris Cité. She is an expert in the study of the mechanisms of action of atmospheric pollutants (asbestos, diesel particles, atmospheric particles, nanoparticles). She has chaired the specialized commission on environmental risks at the Haut Conseil de la Santé Publique. In this paper, she underlines that the various acute episodes of air pollution of anthropic origin during the first half of the 20th century, accompanied by a sudden and important increase in mortality, constituted the first warnings on the harmful impacts of air pollutants on health. Epidemiological studies followed, linking increasingly precise measurements of air pollutants to morbidity and mortality of respiratory and cardiovascular origin, and then to cancer. However, it was the multidisciplinary experimental research of the late 20th century that provided the necessary causal explanations. This led to international awareness and increasingly stringent regulations on pollutant emissions.

Keywords: Air Pollution, Particulate Matter, Epidemiology, Experimental Research, Regulation

Au siècle dernier, la perception de la pollution atmosphérique s'est accentuée et les premières études scientifiques ont pu associer clairement la dégradation de qualité de l'air avec ses impacts sanitaires. Si les épisodes aigus de pollution de l'air ont été des événements rendus visibles par leur impact sanitaire dramatique et déjà médiatisé, le cheminement a été plus long pour obtenir un consensus scientifique autour des maladies chroniques liées à la pollution atmosphérique. Une autre voie, longue encore, est celle de l'action et de la réglementation en santé publique.

Les crises environnementales liées à la pollution atmosphérique au début du xx^e siècle ont déclenché l'alerte

Au début du XX^e siècle avec le développement d'usines utilisant le charbon comme source principale d'énergie, la transformation des modes de transport avec l'avènement de l'automobile, l'exode rural vers les villes, a amplifié considérablement la dégradation de la qualité de l'air. La mise en évidence de ses impacts sanitaires s'est faite à travers des épisodes dramatiques qui ont été à l'origine du développement des systèmes de mesures des polluants atmosphériques et des premières études épidémiologiques.

1930 : brouillard toxique dans la vallée de la Meuse et impact sanitaire

Un épisode qui a laissé des traces importantes dans les journaux de l'époque est celui de la vallée industrielle de la Meuse, près de Liège en Belgique. Du 1^{er} au 5 décembre 1930, un important brouillard s'est maintenu dans la vallée pendant cinq jours à la faveur d'une situation anticyclonique et d'une forte inversion de température. Les usines, notamment métallurgiques, s'étaient fixées dès le XIX^e siècle à proximité des fleuves et des rivières pour bénéficier des livraisons de charbon et de la force motrice hydraulique. 10 000 tonnes de charbon étaient brûlées par jour dans les usines de la vallée de la Meuse. Les nombreux polluants émis par les cheminées, en particulier le dioxyde de soufre (SO₂) et les particules, s'étaient accumulés en ce début de décembre dans la vallée, étroite et profonde. Il n'existait pas encore de mesures de concentrations de polluants dans l'air, mais des calculs ultérieurs ont évalué que la concentration en SO₂ avait dû atteindre 100 mg/m³ alors que la valeur admissible actuellement est de 125 µg/m³/jour. Le brouillard ambiant et l'absence de vent ont permis la dissolution du dioxyde de soufre dans les gouttelettes en suspension et sa transformation en acide sulfurique, avec des effets sanitaires délétères. De nombreux décès (dix fois plus qu'en période normale) et plusieurs centaines de malades ont été constatés et attribués à la pollution, après analyse en 2001 par l'équipe de B. Némery (université de Louvain) des données de l'époque¹.

¹ Zimmer A. *Brouillards toxiques. Vallée de la Meuse, 1930, contre-enquête*. Bruxelles : Zones sensibles, 2017 ; Némery B, Hoet P, Nemmar A. The Meuse Valley fog of 1930: an air pollution disaster. *The Lancet*, 2001, 357:704-8.

1952, le smog de Londres : catastrophe sanitaire et alerte

L'épisode qui a joué un rôle réel d'alerte pour les chercheurs et les pouvoirs publics est celui du « smog »² de Londres en 1952. Le 5 décembre, un brouillard brunâtre a envahi la ville rendant l'air irrespirable. Il ne se dissipe que quatre jours plus tard. On commençait déjà à mesurer les polluants atmosphériques, en particulier le dioxyde de soufre et les fumées noires. Ces mesures ont permis de constater un pic de ces deux polluants dont les concentrations ont été multipliées par près de dix pendant l'épisode et ceci en lien avec le chauffage individuel au charbon, le trafic routier intense dont les bus roulant au diesel et les fumées d'usine. Parallèlement, les admissions à l'hôpital et les décès ont suivi la courbe d'augmentation des polluants. Les premières études épidémiologiques réalisées ont montré que ce pic de pollution était responsable de 4 000 décès prématurés ; une réévaluation des données collectées porte ce nombre à 12 000³.

Cet épisode traumatisant a entraîné une prise de conscience de l'opinion et des pouvoirs publics bien au-delà de l'Angleterre. Des programmes de recherche ont alors été financés en Europe et aux États-Unis conduisant à des études épidémiologiques et expérimentales afin de déterminer les relations causales entre pollution atmosphérique et impacts sanitaires et de mieux comprendre les mécanismes d'action des polluants atmosphériques⁴.

Les effets chroniques de la pollution atmosphérique, un consensus scientifique lent à s'établir.

Les années 1990 : des études épidémiologiques significatives

Si l'impact des épisodes aigus de pollution (les « pics ») a pu être montré facilement en associant les mesures des polluants dans l'atmosphère et les admissions à l'hôpital ou les visites chez les médecins, l'impact de la pollution de fond, qui est de loin l'effet sanitaire le plus important sur la population, a été beaucoup plus difficile à mettre en évidence. Ce constat a joué un rôle déterminant à la fin du XX^e siècle pour durcir les réglementations en Europe. La première étude épidémiologique aux résultats non contestés, car très large, est celle de Dockery et al⁵ publiée en 1993 sur six grandes villes américaines largement polluées. Elle montrait qu'une augmentation de 10 µg/m³ de la pollution annuelle particulaire était responsable d'une augmentation de 1,4 % de la mortalité cardiorespiratoire. L'étude faisait donc apparaître en plus des effets de long terme sur les pathologies respiratoires une augmentation des risques cardiovasculaires, fait plus surprenant mais qui a été ensuite clairement démontré⁶. Cette étude a été suivie de nombreuses autres allant toutes dans le même sens aux États-Unis et en Europe. Une autre étude américaine très large a mis en avant la relation entre l'exposition chronique à la pollution atmosphérique et le risque de développer un cancer du poumon⁷ – rappelons que la pollution atmosphérique est actuellement classée dans le groupe 1 (cancérogène certain) par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Malgré ces études, le doute subsistait sur les effets de

² Le néologisme anglais *smog*, qui a été largement repris, correspond à la fusion des mots *smoke* (fumée) et *fog* (brouillard).

³ Bell ML, Davis DH, Fletcher T. Retrospective Assessment of Mortality from the London Smog Episode of 1952. *Environ Health Perspect*, 2004, 112: 6-8.

⁴ Anderson HR, Air pollution and mortality: A history. *Atmospheric Environment*, 2009, 43:142-52.

⁵ Dockery DW, Pope CA, Xu X et al. An association between air pollution and mortality in six US Cities. *N. Engl. J. Med.*, 1993 : 1753-9.

⁶ Pope CA et al. Cardiovascular mortality and long-term exposure to particulate air pollution: epidemiological evidence of general pathophysiological pathways of disease. *Circulation*, 2004, 109: 71-7.

⁷ Cohen AJ, Pope CA, Lung cancer and air pollution. *Env Health Persp*, 1995, 103: 219-224.

l'exposition chronique à la pollution atmosphérique : les facteurs de confusion étaient nombreux et l'augmentation des risques modérée.

L'importance des études expérimentales pour éclairer les causalités

L'apport des études expérimentales chez l'animal, sur des cultures cellulaires et même des études d'exposition de volontaires, a été déterminant pour donner des explications causales aux données épidémiologiques. Les particules atmosphériques ont été tout spécialement étudiées car elles apparaissaient comme le facteur de risque le plus important⁸. Les recherches expérimentales ont mis en avant le rôle primordial des particules fines et ultrafines (PM_{2.5}, PM₁ et PM_{0,1})⁹. Ces particules sont essentiellement des suies, c'est-à-dire le produit de la combustion inachevée de carburants fossiles comme le gasoil, le charbon, les ordures ménagères, le bois... Ce sont des agglomérats ou agrégats dont la taille est en moyenne inférieure à 1µm, les plus étudiées ayant été les particules Diesel (PDi). Cette classe de PM 2.5 (Particulate Matter 2.5)¹⁵ est celle qui est susceptible d'atteindre les voies respiratoires inférieures, de s'accumuler dans les poumons et d'y développer une réponse inflammatoire. De très nombreuses études, souvent multidisciplinaires, sur les particules Diesel prises comme modèles, puis sur des particules atmosphériques de diverses provenances ont pu établir clairement les déterminants des effets biologiques et les mécanismes d'action. Elles ont mis en évidence que la notion d'accumulation, démontrée en condition d'exposition professionnelle, se posait aussi pour les particules atmosphériques. Les observations de Churg en 2003¹⁰ sur des poumons de femmes non fumeuses lourdement exposées à la pollution atmosphérique à Mexico comparés à des poumons de femmes peu exposées à Vancouver étaient concluantes. Elles démontraient que l'accumulation dépendait quantitativement du niveau d'exposition aux particules atmosphériques, c'est-à-dire de leur concentration dans l'atmosphère. Elles entraînaient un épaississement et un remodelage de la paroi des bronchioles pulmonaires comme chez les fumeurs ou les mineurs.

La compréhension des mécanismes d'action des particules atmosphériques

Parallèlement, les études expérimentales permettaient d'expliquer les différents effets biologiques des particules : leur capacité à agir comme un adjuvant en association avec un allergène, les mécanismes d'internalisation et d'induction de la réponse inflammatoire via la production de cytokines, le rôle du stress oxydant dans cette réponse, l'importance des métaux et des molécules organiques absorbés sur les particules¹¹. La question du passage des barrières biologiques s'est posée rapidement liée à l'observation épidémiologique d'une augmentation de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaire lors des épisodes de pollution particulaire. Deux hypothèses se sont alors confrontées pour expliquer les effets systémiques des PM, sans doute non exclusives, la réponse inflammatoire pulmonaire pouvant avoir des conséquences à distance ou la possibilité d'un passage de la barrière alvéolo-capillaire et d'un effet direct des particules. Les protagonistes des deux hypothèses se sont confrontés, parfois rudement, par publications interposées¹². Actuellement, les arguments pour

⁸ Marano F et al. Particle-associated organics and proinflammatory signalling. In Donaldson K, Borm P dir. *Particle Toxicology*, Boca Raton, CRC Press 2007 211-26.

⁹ Les particules fines ou PM 2.5 et PM₁ ont un diamètre aérodynamique égal ou inférieur à 2.5 ou 1 µm. Les particules ultrafines ou PM 0.1 sont de taille nanométrique et ont un diamètre égal ou inférieur à 100nm.

¹⁰ Churg A et al. Chronic exposure to high levels of particulate air pollutants is associated with small airway remodeling, *Environ. health Perspect*, 2003, 111: 714-18.

¹¹ Nous renvoyons à l'article avec la figure associée « Réponse inflammatoire induite par l'ozone et les particules atmosphériques au niveau de l'épithélium bronchique humain », en accès libre : Armelle Baeza, Francelyne Marano, Pollution atmosphérique et maladies respiratoires, Un rôle central pour le stress oxydant, *Médecine/sciences*, 2007, 23 : 497-501.

¹² Mills N et al. Effects of particles on the cardiovascular system. In *Particle Toxicology...*, op. cit : 259-74.

considérer que les particules fines et ultrafines peuvent traverser les barrières biologiques devient de plus en plus convaincant des données expérimentales ayant montré qu'on peut les retrouver jusque dans le placenta.

En France, les recherches sur les effets sanitaires de la pollution atmosphérique se continuent, essentiellement sur les particules ultrafines, dont des études épidémiologiques qui ont montré un impact sur les femmes enceintes et les nouveau-nés¹³. Par ailleurs, Santé Publique France a récemment publié la dernière étude épidémiologique sur la perte d'espérance de vie liée à la pollution atmosphérique particulaire et l'évalue à 40 000 décès anticipés par an, en retrait par rapport aux 48 000 décès de l'étude précédente¹⁴.

Des données de la science aux réglementations et à la gestion des risques, une histoire difficile et complexe.

Des lois, directives européennes et réglementations se sont succédé sur plus d'un demi-siècle mais toujours en retard sur l'avancée des connaissances, ce qui pose la question de la prise en compte des alertes de la recherche par les pouvoirs publics et les décideurs. Il faut cependant avoir conscience que les décisions politiques à prendre pour réduire ces polluants afin de protéger la santé et l'environnement ont des impacts socio-économiques considérables et peuvent être très mal perçues par la population si elles sont mal expliquées¹⁵. La crise des « gilets jaunes » en est un exemple. En France, la première et timide loi sur l'air de 1961 a été suivie d'un décret de 1974 qui a mis en place les associations de surveillance de la qualité de l'air et le CITEPA¹⁶. Par la suite, les réglementations sont venues de l'Union Européenne avec les premières directives au cours des années 1980 pour limiter les émissions de SO₂, particules et plomb et prendre en compte la pollution transfrontalière, les polluants secondaires¹⁷ comme l'ozone, la question des particules fines secondaires d'origine agricole. Toutes ces dispositions ont permis d'obtenir une diminution notable des niveaux de pollution en France¹⁸. La pollution par le dioxyde de soufre et par le plomb n'est plus un problème sauf sur certains sites industriels. Les autres polluants primaires (NO_x, PM 10 et 2.5) ont diminué notablement, mais la question des polluants secondaires reste posée. L'ozone ne diminue toujours pas et les particules fines et ultrafines restent trop élevées selon les valeurs guides de l'OMS qui ont récemment été divisées par deux en passant de 10 à 5 µg/m³ d'air, bien loin de la valeur réglementaire actuelle de l'UE de 25 µg/m³. Les particules fines et ultrafines représentent un faible pourcentage de la masse des PM donnée actuellement en µg/m³ d'air, mesure qui détermine tous les seuils réglementaires actuels. Cependant elles sont beaucoup plus nombreuses et ce sont elles qui posent les problèmes sanitaires les plus importants.

¹³ Lepeule J *et al.* Effet de l'exposition maternelle à la pollution atmosphérique sur le déroulement de la grossesse : résultat de la cohorte mère-enfant Eden. *Pollution Atmosphérique*, 2012, numéro spécial : 72-79.

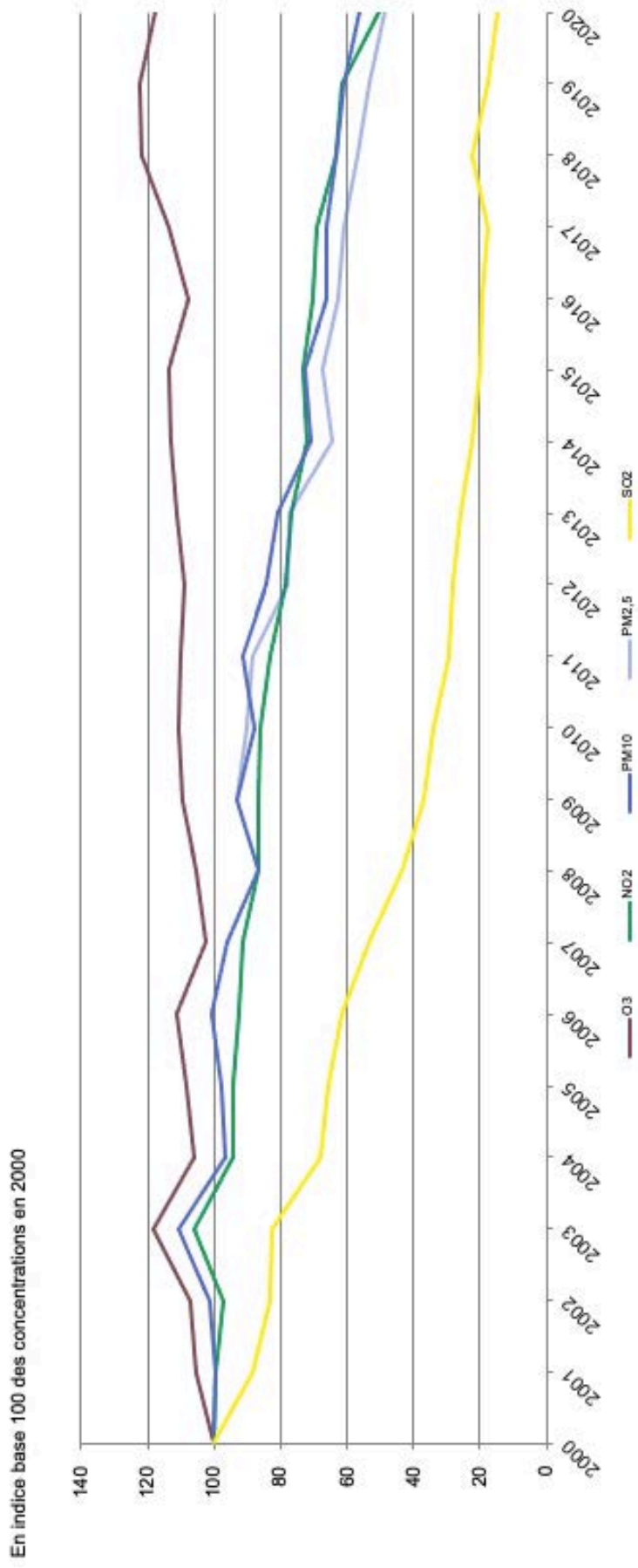
¹⁴ Medina S *et al.* Impact de la pollution de l'air ambiant sur la mortalité en France métropolitaine : réduction en lien avec le confinement du printemps 2020 et nouvelles données sur le poids total pour la période 2016-2019, Rapport avril 2021, en libre accès sur www.santepubliquefrance.fr

¹⁵ Loumé L Marano F. *Notre air est-il respirable ? Le vrai du faux sur la pollution intérieure et extérieure*. Paris, Ed. Quae, 2018.

¹⁶ Centre interprofessionnel technique d'études de la pollution atmosphérique.

¹⁷ Les polluants secondaires se forment dans l'atmosphère par réactions chimiques à partir des polluants primaires émis par les sources naturelles ou anthropiques sous l'effet des rayonnements UV, c'est le cas de l'ozone et des particules secondaires.

¹⁸ Rapport national d'inventaire format Secten du CITEPA. Gaz à effet de serre et polluants atmosphériques. Bilan des émissions en France de 1990 à 2021, juin 2021, en libre accès sur www.citepa.org



Évolution des concentrations moyennes annuelles pour les polluants SO₂, NO₂, O₃, PM₁₀ et PM_{2,5}, en fond urbain. Bilan de la qualité de l'air en France en 2020, en libre accès sur le site du SDES.

Conclusion

Les recherches actuelles, qui démontrent de nouveaux impacts sanitaires et leur éventuelle capacité à se disséminer dans l'organisme, vont-elles conduire à modifier la réglementation ? Comment les mesurer alors que les réseaux de surveillance de la qualité de l'air ne sont pas tous équipés pour cela ? La mesure de la masse par m³ d'air est-elle toujours pertinente ? Comment réglementer les véhicules de transport qui émettent ces particules ? Faut-il les interdire ? Par ailleurs la question de la pollution atmosphérique est directement liée à celle du changement climatique avec des interactions complexes entre l'ozone, les particules, les gaz à effet de serre dont le méthane et le protoxyde d'azote d'origine agricole. On voit que les recherches débouchent directement sur des problèmes de gestion des risques environnementaux dans l'urgence, alors qu'on se trouve encore pour certains aspects en situation d'incertitude scientifique.

Lorsque la recherche révèle de nouveaux risques



1997, Affiche annonçant une conférence sur la santé environnementale au XXI^e siècle
Donation; Oct. 1997; Design Section, Medical Arts and Photography Branch, Office of Research Services, National Institutes of Health ©NLM Digital Collection.

TÉMOIGNAGE

Transférer les connaissances scientifiques dans le débat public

L'expérience du Réseau Environnement Santé sur les perturbateurs endocriniens

André CIOLELLA

Président du Réseau Environnement Santé

Résumé

Chimiste et toxicologue, André Cicolella est spécialiste de l'évaluation des risques sanitaires. Il préside le Réseau Environnement Santé (RES) à l'origine de l'interdiction en France de l'emploi du Bisphénol A. Il a été conseiller scientifique à l'Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques (INERIS), enseignant à l'École des Affaires internationales à Sciences po Paris, chargé du cours de santé environnementale. Dans ce texte, il explique, à travers son expérience, les enjeux liés au transfert des connaissances scientifiques dans le débat public.

Mots-clés : Perturbateurs endocriniens, bisphénol A, Réseau Environnement Santé, GIEC de la santé environnementale

Abstract

Transfer scientific knowledge into public debate. The RES experience on Endocrine disruptors.

André Cicolella is a chemist and toxicologist specializing in health risk assessment. He is the president of the Réseau Environnement Santé (RES), which initiated the ban on the use of Bisphenol A in France. He has been a scientific advisor at the Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques (INERIS), a lecturer at the School of International Affairs at Sciences po Paris, in charge of the environmental health course. In this text, he explains, through his background, the issues related to the transfer of scientific knowledge in the public debate.

Keywords: Endocrine disruptors, Bisphenol A, Environmental Health Network, Environmental Health IPCC

En 2009, le Réseau Environnement Santé a été créé avec pour principale mission : réduire le délai entre la production de la connaissance scientifique en santé environnementale et l'action publique. Par principe, la recherche en santé environnementale a comme mission la production de connaissance. Cette recherche s'inscrit d'abord dans une démarche académique pour contribuer au progrès scientifique ; elle vise à déboucher sur « la » certitude scientifique. Ceci conduit à prioriser la publication scientifique aux dépens du débat public pour lequel on attend un degré absolu de certitude ce qui, dans ce domaine, est quasiment impossible et conduit dans les faits à retarder la prise de décision.

L'histoire des dernières décennies montre que ce fonctionnement a conduit à retarder la prise de décision et, en conséquence, à augmenter de façon disproportionnée le coût humain et économique. Les exemples sont nombreux, de l'amiante au plomb, en passant par le DDT. L'agence européenne de l'environnement a fait une analyse précise de ce phénomène à partir de plusieurs études de cas¹. Comment guider la décision ? en identifiant le moment où l'on connaît suffisamment de choses pour agir sans attendre d'avoir « la » certitude scientifique absolue. C'est donc la notion de probabilité d'effets qui doit prédominer. C'est une demande de la société. C'est une demande légitime car c'est la société qui subit *in fine* les conséquences de l'action ou de l'inaction. Certaines demandes émanant de la société civile sont rejetées au motif d'une absence de fondement scientifique. Celles-ci sont pourtant elles aussi légitimes. Leur prise en compte pourrait en effet conduire à générer des connaissances nouvelles. Les clusters (bébés sans bras, cancers pédiatriques), les maladies émergentes (hypersensibilité) en sont les illustrations les plus récentes. C'est la prise en compte du cluster de quatre cas de cancers rares chez la jeune fille qui a permis de mettre en évidence les effets du distilbène et conduit à son interdiction rapide aux États-Unis.

Nous comprenons qu'il existe un temps nécessaire entre une alerte signalant un risque et sa traduction en action publique, mais ce temps devrait être le plus réduit possible. En outre, cette question ne doit pas rester dans le cercle restreint des scientifiques via la publication dans les revues spécialisées mais elle doit entrer dans le débat public via des formats synthétisant l'ensemble des connaissances scientifiques. C'est dans cet état d'esprit que le Réseau Environnement Santé regroupe depuis 2009 des associations de protection de l'environnement, de professionnels de santé, de scientifiques et de malades pour mettre dans le débat public les enjeux de la santé environnementale.

L'exemple des perturbateurs endocriniens (PE), et plus particulièrement celui du Bisphénol A, illustre cette démarche qui a permis de réduire considérablement le délai entre connaissance scientifique et action publique.

¹ European Environment Agency EEA, 2001. Late lessons from early warnings: the precautionary principle 1986-2000, Environmental issues report n° 22. Vol1; European Environment Agency EEA, 2013. Late lessons from early warnings: science, precaution, innovation volume 2' EEA Report No 1/2013.

Les perturbateurs endocriniens et l'exemple du Bisphénol A

Bref historique

Le concept de perturbateurs endocriniens apparaît, en juillet 1991, lors de la réunion à Wingspread (États-Unis), rassemblant une vingtaine de scientifiques issus de différentes disciplines². La déclaration de Wingspread concluait « De nombreux composés libérés dans l'environnement par les activités humaines sont capables de dérégler le système endocrinien des animaux, y compris l'homme. Les conséquences de tels dérèglements peuvent être graves, en raison du rôle de premier plan que les hormones jouent dans le développement de l'organisme³ ». En 2002, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) définissait les perturbateurs endocriniens comme « des substances chimiques d'origine naturelle ou artificielle étrangères à l'organisme qui peuvent interférer avec le fonctionnement du système endocrinien et induire ainsi des effets délétères sur cet organisme ou sur ses descendants⁴ ».

Une substance en particulier, le Bisphénol A (BPA), illustre bien le bouleversement des connaissances scientifiques apporté par le nouveau concept de perturbateurs endocriniens. Le bisphénol A avait été dès 1936 testé comme hormone de synthèse, comme le distilbène. En 1953, le polycarbonate, un polymère, est créé à partir du BPA comme monomère. Dans les années 1970, l'emploi des résines poly époxy à base de BPA est généralisé dans les revêtements intérieurs des contenants alimentaires. Le BPA sert ainsi à produire des plastiques alimentaires. Son usage le plus emblématique est celui des biberons, et ce, sachant que tout polymère subit une dépolymérisation – c'est-à-dire une dégradation chimique - au cours de sa vie.

L'utilisation massive du BPA a abouti ainsi à une contamination généralisée de la population mondiale, de l'ordre de 90-100 %, à des niveaux identiques à ceux induisant des effets chez la souris et le rat, et ce malgré une élimination en quelques heures. En 2006, 35 scientifiques publiaient la déclaration de Chapel Hill :

Le BPA est suspecté d'être impliqué dans les grands problèmes de santé actuels : cancer du sein, cancer de la prostate, diabète de type 2 et obésité, atteinte de la reproduction, problèmes neuro-comportementaux...⁵.

L'alerte du RES

Le 3 mars 2009, lors de sa création le RES introduisait dans le débat public la synthèse de ces connaissances et, en conséquence, demandait, l'interdiction des biberons au Bisphénol A.

À cette époque, l'industrie des matières plastiques continuait d'affirmer sur son site :

Le BPA est utilisé en toute sécurité depuis plus de 50 ans. C'est l'une des substances chimiques les plus largement testées et étudiées. Se basant sur un grand nombre de résultats scientifiques avérés, les autorités sanitaires du monde

² Voir dans ce numéro, la publication d'Ana Soto *et al.*

³ <http://www.reseau-environnement-sante.fr/la-declaration-de-wingspread/>

⁴ World Health Organization. International Programme on Chemical Safety. (2002). Global assessment on the state of the science of endocrine disruptors. Geneva: World Health Organization (WHO), 2002 :1 <https://apps.who.int/iris/handle/10665/67357>

⁵ Vom Saal FS *et al.* Chapel Hill bisphenol A expert panel consensus statement: integration of mechanisms, effects in animals and potential to impact human health at current levels of exposure. *Reprod Toxicol*, 2007 Aug-Sep; 24, 2:131-8.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S089062380700233X?via%3Dihub>

entier ont conclu que les objets et matériaux à base de BPA sont sans danger dans leurs usages prévus, à la fois pour les consommateurs et les applications industrielles...⁶.

C'était aussi la position de l'Agence française de sécurité sanitaire de l'alimentation qui écrivait au même moment sur son site : « L'Afssa rappelle que les études de toxicité du bisphénol A administré durant la période périnatale des rongeurs (durant la gestation et pendant l'allaitement jusqu'au sevrage) qui ont été menées selon les normes internationales n'ont jusqu'à ce jour pas objectivé de risque pour la santé aux doses auxquelles le consommateur est exposé⁷ ».

Le raisonnement était le même dans les deux cas. Les normes internationales en question renvoyaient au référentiel des « Bonnes Pratiques de Laboratoire » (BPL). Or, ce référentiel qui datait des années 1970 était obsolète car il ne prenait pas en compte les faibles doses, ce qui est la caractéristique essentielle des perturbateurs endocriniens, mise en évidence dès la déclaration de Wingspread.

À la suite de l'alerte lancée en 2009, de nombreuses municipalités, à commencer par Paris, prenaient la décision de retirer les biberons en polycarbonate de leurs crèches. Une synthèse faite par le RES de la littérature scientifique relative au bisphénol A est aussi envoyée régulièrement aux ministres de la Santé et de l'Écologie ainsi qu'aux parlementaires. Un colloque a été organisé à l'Assemblée nationale en septembre 2010, un autre au Muséum d'Histoire naturelle en avril 2011.

En 2010, les sénateurs votent l'interdiction du Bisphénol A ainsi que les députés. L'interdiction est étendue à l'ensemble de l'Union européenne en novembre de la même année. L'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques publie un rapport en juillet 2011 « Perturbateurs endocriniens, le temps de la précaution »⁸. Ayant été alertés sur la contamination massive de l'alimentation par les contenants alimentaires, les députés puis les sénateurs voteront ensuite, à l'unanimité dans les deux assemblées, l'interdiction du BPA dans les contenants alimentaires, mais il aura fallu attendre avril 2022 pour qu'une interdiction des bisphénols soit programmée par l'Union européenne dans le cadre de la feuille de route pour les produits chimiques.

Le RES et la Stratégie Nationale Perturbateurs Endocriniens

À la suite de ces décisions réglementaires, le RES a demandé à l'occasion de la Conférence environnementale de 2012 que soit mise en place une Stratégie Nationale Perturbateurs Endocriniens pour sortir de mesures d'interdiction substance par substance. Cette stratégie est adoptée afin de réduire l'exposition de la population. Ceci constituait une reconnaissance du changement de paradigme des perturbateurs endocriniens, tel qu'il avait été énoncé en 2009 par l'*Endocrine society* :

1. La période fait le poison
2. Les effets des faibles doses peuvent être supérieurs aux effets observés à fortes doses
3. Effet cocktail
4. Latence entre exposition et effet
5. Effet transgénérationnel

⁶ <http://www.bisphenol-a-europe.org/>, consulté le 2 mars 2010 ; le site avait été créé par groupe de l'association industrielle de Polycarbonate/Bisphenol A (BPA) Plastics Europs : voir Wayback machine, capture du 9 mai 2010, « BPA has been studied, tested and safely used for over 50 years. Health authorities in Europe and around the world have confirmed and authorised the safe use of BPA and materials based on BPA such as polycarbonate plastic and epoxy resins ».

⁷ Souligné par l'auteur. Afssa – Saisine n° 2010-SA-0040, avis suite à l'avis de l'Afssa du 29 janvier 2010 sur le bisphénol A, Maisons-Alfort, 2 mars 2010, § 4-1, <https://www.anses.fr/fr/system/files/MCDA2010sa0040.pdf>

⁸ Rapport n° 765 (2010-2011) de M. Gilbert BARBIER, fait au nom de l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques, déposé le 12 juillet 2011 <https://www.senat.fr/rap/r10-765/r10-765.html>

Mais pour mettre en œuvre ces décisions, il ne suffisait pas d'élaborer une réglementation, il était aussi important de mobiliser la société civile. Ainsi, en 2017, le choix a été fait de lancer la charte des villes et territoires sans Perturbateurs endocriniens. Cette charte repose sur un engagement en cinq points *agir sur les produits phytosanitaires, l'alimentation, la formation des professionnels, les marchés publics, l'information de la population*⁹. Aujourd'hui, un Français sur deux est dans une collectivité locale qui a signé la charte. Cinq régions, neuf départements et près de 300 villes, soit directement, soit via leur communauté d'agglomérations ont signé cette charte. Cette démarche a été citée en référence dans deux résolutions des institutions européennes :

29 novembre 2019 : Comité européen des régions : Avis 2019/C 404/07

Article 50 : met en avant, en l'absence d'une législation adéquate et complète sur les perturbateurs endocriniens, au niveau national comme européen, les initiatives telles que « Villes et territoires sans perturbateurs endocriniens », « Villes sans danger » (NonHazCity) et « Communes sans pesticides », adoptées par les collectivités locales et régionales afin de réduire l'exposition de leurs habitants aux perturbateurs endocriniens, en particulier s'agissant des groupes les plus vulnérables, des enfants et des femmes enceintes¹⁰;

10 juillet 2020 : Parlement européen : Résolution (2020/2531 RSP)

Article 112 : « invite la Commission à soutenir la création d'un réseau européen de villes et de communautés locales sans perturbateurs endocriniens »¹¹.

Une démarche « Zéro phtalates » a été lancée pour soutenir cette démarche. Le choix a été fait de faire un focus sur cette famille de perturbateurs endocriniens car elle est associée à un grand nombre de maladies chroniques, notamment infantiles suite à une exposition, soit pendant la gestation, soit directement¹². Ces substances imprègnent la quasi-totalité de la population, et ce malgré leur particularité d'être éliminées quotidiennement par l'organisme humain. Ce dernier point est important car il permet d'éviter le discours anxiogène : il est important dans une action de cette nature de donner envie d'agir. Une grande opération de sensibilisation a été conduite dans sept lycées d'Île-de-France auprès de près de 200 lycéens en utilisant le support du bracelet en silicone, nouvelle méthode permettant de capter un certain nombre de substances dont les phtalates.

Les collectivités locales ont pu agir via la commande publique avec des innovations. Cela a été le cas à Limoges avec la mise au point d'un plateau-repas substituant les plateaux en plastique par des plateaux en porcelaine (de Limoges !) après mise au point d'un nouveau procédé de fabrication insufflant de l'air dans la porcelaine pour la rendre plus légère.

Conclusion

En conclusion, l'exemple des perturbateurs endocriniens, et plus particulièrement du Bisphénol A, illustre la nécessité d'adopter une approche plus ouverte de la relation science société. La communauté scientifique ne doit pas se limiter à communiquer entre pairs de la même discipline scientifique, dans la recherche d'une certitude absolue. Elle doit aussi se donner comme objectif de faire comprendre aux acteurs de la société civile les enjeux, en procédant à une synthèse régulière sur ce qui est acquis et sur ce qui fait l'objet encore d'interrogation. L'exemple de la crise climatique montre la pertinence

⁹ <http://www.reseau-environnement-sante.fr/charte/>

¹⁰ C 404/34 FR Journal officiel de l'Union européenne 29.11.2019, Communication de la Commission au Parlement européen, au Conseil, au Comité économique et social européen et au Comité des régions — Vers un cadre complet de l'Union européenne en matière de perturbateurs endocriniens COM(2018) 734 final, rapporteur Uno SILBERG (AE/EE), président du conseil municipal de Kose
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:52018IR6068&from=LT>

¹¹ Résolution du Parlement européen du 10 juillet 2020 sur la stratégie pour la durabilité relative aux produits chimiques (2020/2531(RSP)) ;
https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/TA-9-2020-0201_FR.html

¹² <http://www.reseau-environnement-sante.fr/operation-zero-phtalates/>
<http://www.reseau-environnement-sante.fr/vtspe/>

de cette approche. Dans cet esprit, le RES a organisé le 19 mars 2021 une rencontre débouchant sur un appel à la constitution d'un GIEC de la santé environnementale¹³.

Ces synthèses de connaissance doivent pouvoir éclairer les décisions publiques et permettre de répondre ainsi aux enjeux de cette crise sanitaire. Il faut saluer ici l'ambition de la Commission européenne de fixer l'objectif dans le cadre du Pacte vert européen « Zéro pollution en 2050 » et la dynamique positive de la feuille de route sur les substances chimiques qui rompt avec des années de tergiversations.

¹³ <http://www.reseau-environnement-sante.fr/appel-de-grenoble/>

TURNING POINT

Endocrine Disruptors

From theoretical and experimental biology to a public and environmental health policy

Ana M. SOTO*, Cheryl SCHAEBERLE, Carlos SONNENSCHIN*

Dept of Immunology, Tufts University School of Medicine, Boston MA 02111, * Centre Cavallès, École Normale Supérieure, Paris 75005

Abstract

Over three decades ago, the term “endocrine disruption” was conceptualized at the Wingspread Conference (1991). The work of our team (Tufts University School of Medicine, Boston, MA, USA) on the presence of estrogen in plastic compounds provided crucial findings. A scientific interdisciplinary field emerged from the proposed foundational concepts. The idea that development was a “program” was being contested by the emergent field of ecological developmental biology at that time, thus creating a situation of theoretical dissonance. Despite this context, our research field produced new concepts and a body of evidence documenting the deleterious health effects of endocrine disruptors. A number of regulatory measures have been enacted in Europe over the last decade. The slowness of this action is a consequence of regulatory inertia, lobbies against regulation efforts, and theoretical ambiguities that plague researchers and are cleverly exploited by pressure groups. In 2012 the Endocrine Society proposed that principles of endocrinology should guide research and regulation. To further this reasonable proposal, we propose to dig deeper into the theoretical bases of biology to identify sound and precise theoretical principles. Indeed, according to Ludwig Boltzmann, “nothing is more practical than a good theory”. This applies not only to conducting research, but also to effectively blocking the pernicious effects of those who seek to hinder the creation of a protective health policy by creating doubt and ignorance.

Keywords: xenoestrogens, bisphenol-A, fetal origins of adult disease, transgenerational inheritance, biological theory, organicism, ecological developmental biology (eco-devo)

Résumé***Perturbateurs endocriniens : de la théorie et de la biologie expérimentale à un politique de la santé publique environnementale***

Il y a une trentaine d'années, les experts et scientifiques réunis à la conférence de Wingspread (1991) contribuèrent à l'émergence du concept de « perturbation endocrinienne ». Les travaux de notre équipe (Tufts University School of Medicine, Boston, MA, USA) sur la présence d'oestrogène dans des produits plastiques apportèrent des éléments décisifs. Un domaine scientifique interdisciplinaire a émergé des concepts fondamentaux proposés à cette occasion. Le domaine émergent de la biologie écologique du développement contestait l'idée selon laquelle le développement était un « programme ». Cela a créé une situation de dissonance théorique. Toutefois, la biologie écologique du développement a réussi à produire de nouveaux concepts et un ensemble de preuves documentant les effets délétères des perturbateurs endocriniens sur la santé. Au cours des années 2010, quelques mesures réglementaires ont été prises en Europe. Cette lenteur est une conséquence de l'inertie réglementaire, des lobbies qui entravent les efforts de réglementation, et des ambiguïtés théoriques qui pèsent sur les chercheurs et qui sont habilement exploitées par les lobbies. En 2012, la Société d'Endocrinologie a proposé que les principes de l'endocrinologie guident la recherche et la réglementation des perturbateurs endocriniens. Pour aller plus loin dans cette proposition raisonnable, nous proposons de creuser les bases théoriques de la biologie afin de dégager des principes théoriques solides et précis. En effet, selon Ludwig Boltzmann, « rien n'est plus pratique qu'une bonne théorie ». Cela s'applique non seulement à la conduite de la recherche, mais aussi au blocage efficace des effets pernicieux de ceux qui entravent la création d'une politique de santé protectrice en créant le doute et l'ignorance.

Mots-clés: Xénoestrogènes, Bisphénol-A, origines fœtales des maladies de l'adulte, héritage transgénérationnel, théorie biologique, organicisme, biologie écologique du développement (eco-devo)

The publication in 1962 of Rachel Carson's book *Silent Spring*¹ is considered a defining moment regarding public awareness of the deleterious consequences of human actions on the ecosystem. Carson examined the results of widespread pesticide use, triggered the development of environmental activism and led to the creation of the US-Environmental Protection Agency (USEPA) in 1970. Carson assumed cancer was a direct result of pesticide exposure but considered that it could also arise indirectly via liver alterations that led to increased circulating levels of estrogen. In 1979, almost two decades after Carson's pioneering work, John McLachlan, a Developmental Toxicologist and Head of the Developmental Endocrinology and Pharmacology Section at the National Institute of Environmental Health Sciences² (NIEHS), organized the first of a series of conferences entitled "Estrogens in the Environment" at Research Triangle Park, NC, USA. At this event, emerging problems caused by various environmental estrogenic pollutants, the widespread use of oral contraceptives and the discovery of the diethylstilbestrol syndrome³ were discussed in great detail⁴.

In the decade that followed the first "Estrogens in the Environment" conference, Dr. Theo Colborn, who was a Senior Fellow at the World Wildlife Fund and the Conservation Foundation and a Fellow at the W. Alton Jones Foundation⁵ at the time, conducted a survey with her collaborators on the state of the environment in the Great Lakes area. They observed that young animals exhibited morphological and functional alterations that caused their premature death or abnormal development. These alterations included metabolic changes that manifested as 'wasting'; the animals were lethargic, lost their appetites, experienced weight loss and died prematurely. Dr. Colborn and her colleagues also observed thyroid and heart problems, abnormal metabolism of iron, male birds growing ovarian tissue, female birds growing excessive oviduct tissue, male fish that did not reach full sexual maturity, and hermaphroditism in fish. Birth defects and behavioural changes were also observed by the team⁶. Dr. Colborn conjectured that these damaging health effects were the consequence of the decrease in levels of environmental estrogenic chemicals such as dichloro-diphenyl-trichloroethane (DDT) and polychlorinated biphenyls (PCBs) following the introduction of EPA regulations such as the banning of these chemicals in the 1970s. If the effects Colborn et al. described were indeed due to the residual action of the banned chemicals, which only became apparent once the initial effects of these chemicals on mortality had ended, there was nothing else to do but wait for a further decrease in these levels.

To the contrary, an accident in our laboratory at that time revealed that there were xenoestrogens in the environment that were yet to be identified and regulated⁷; this showed that waiting for further lowering of the DDT and PCBs levels would not suffice to make these pathologies disappear. These events took place towards the end of 1987 in our research lab at Tufts University School of Medicine

¹ See Fred Rowe Davis' paper in this issue.

² For more on the NIEHS and its history: <https://www.niehs.nih.gov/about/history/index.cfm>

³ The diethylstilbestrol syndrome resulted from treatment of pregnant women to prevent miscarriage and manifested as reproductive problems in their offspring. See the "The Wingspread Conference and the endocrine disruption concept" section later in this paper.

⁴ *Estrogens in the Environment*. Edited by McLachlan JA. New York, NY: Elsevier, 1980.

⁵ Theo Colborn is now considered as a pioneer of environmental health. Michael Lomonick, « Theo Colborn », http://content.time.com/time/specials/2007/article/0,28804,1663317_1663323_1669901,00.html; in French, see Stéphane Foucart, « Theo Colborn, 1927-2014 », *Le Monde*, 22 déc. 2014 https://www.lemonde.fr/planete/article/2014/12/24/theo-colborn-1927-2014_4545871_3244.html

⁶ Colborn T, Liroff RA. Toxics in the Great Lakes. *EPA Journal* 16, n°6 (1990): 5-8.

⁷ Soto AM, Justicia H, Wray JW, Sonnenschein C. *p*-Nonyl-phenol: An estrogenic xenobiotic released from "modified" polystyrene. *Environmental Health Perspectives* 92 (1991): 167-73.

in Boston. Our work centered on exploring the basic question of why cells proliferated. The accident we are referring to provided a strong argument to assess the problem that Colborn and her collaborators described, and its implications for environmental and human health.

Discovery of “unregulated” estrogens in the environment

While working on the estrogen regulation of cell proliferation in breast epithelial MCF7 cells⁸, we observed that estrogens did not directly stimulate cell proliferation in these cells. Instead, the key to this phenomenon was an inhibitor present in the serum⁹; estrogens affected cell proliferation by neutralizing this inhibitor rather than by directly stimulating cell proliferation. These results inspired us to postulate that all cells, both in unicellular and multicellular organisms, proliferate and move constitutively when in the presence of adequate amounts of nutrients¹⁰. Based on this principle, we proceeded to purify the blood-borne inhibitor¹¹.

During this purification process, the resulting fractions were being tested both in the presence and the absence of estrogen; the fractions containing inhibitory activity inhibited proliferation, while estrogen supplementation overrode the inhibition. Unexpectedly, cells from diverse breast epithelial estrogen-target cell lines proliferated maximally. It took us four months of systematic substitutions to track the origin of the contamination down to the plastic tubes where estrogen-free serum was being stored. After one year of additional work, we identified *p*-nonylphenol as the estrogenic contaminant¹². Nonylphenol is an alkylphenol used in the synthesis of non-ionic detergents and antioxidants. As a consequence of reporting these findings of unintended hormonal activity in laboratory plasticware, we were invited to participate in the 1991 Wingspread Conference, held in Racine, Wisconsin, where the term endocrine disruptor (ED) was coined¹³. The piece of the puzzle we brought to the Wingspread Conference was evidence of xenoestrogens in the environment that were yet to be identified and regulated. For example, nonylphenol, used in the synthesis of non-ionic detergents, was found in rivers¹⁴. Humans are also directly exposed to these detergents through their use in spermicides, one example being the widely used nonoxynol-9. Additionally, other alkylphenols were found in fish in the Detroit River's Trenton Channel, located close to a chemical plant manufacturing alkylphenols. These animals were reported to contain 40 µg of *p*-tert-pentylphenol per gram of fat tissue, a concentration higher

⁸ The MCF7 cells are breast tumor cells that have been used in research laboratories since the 1970s.

⁹ Sonnenschein C, Soto AM, Michaelson CL. Human serum albumin shares the properties of Estrocolonyone-I, the inhibitor of the proliferation of estrogen-target cells. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 59 (1996): 147-54.

¹⁰ Soto AM, Sonnenschein C. Regulation of Cell Proliferation: The negative control perspective. *Annals of the New York Academy of Sciences* 628 (1991): 412-18; Sonnenschein C, Soto AM. *The Society of Cells: Cancer and Control of Cell Proliferation*. New York: Springer Verlag, 1999; Soto AM, Longo G, Montévil M, Sonnenschein C. The biological default state of cell proliferation with variation and motility, a fundamental principle for a Theory of Organisms. *Prog Biophys Mol Biol* 122, no. 1 (Oct 2016): 16-23.

¹¹ Sonnenschein C, Soto AM, Michaelson CL. Human serum albumin shares the properties of Estrocolonyone-I, the inhibitor of the proliferation of estrogen-target cells. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 59 (1996): 147-54.

¹² Soto AM, Justicia H, Wray JW, Sonnenschein C. *p*-Nonyl-phenol: An estrogenic xenobiotic released from "modified" polystyrene. *Environmental Health Perspectives* 92 (1991): 167-73.

¹³ *Chemically Induced Alterations in Sexual and Functional Development: The Wildlife/Human Connection*, edited by Colborn T, Clement C. Princeton: Princeton Scientific Publishing, 1992; Colborn T, vom Saal FS, Soto AM. Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. *Environmental Health Perspectives* 101 (1993): 378-84.

¹⁴ Markey CM, Michaelson CL, Sonnenschein C, Soto AM. Alkylphenols and Bisphenol A as environmental estrogens. In *The Handbook of Environmental Chemistry Vol 3. Part L, Endocrine Disruptors - Part I*. Edited by Metzler M. Berlin Heidelberg: Springer Verlag, 2001.

than that found in the river sediment¹⁵. Thus, it became obvious that action was urgently required, rather than simply waiting for the regulated chemicals to decay.

The Wingspread Conference and the endocrine disruption concept

Dr. Colborn brought together a group of 21 scientists at the Wingspread Conference to discuss the observations she and her colleagues had made on the state of the environment in the Great Lakes area. The opening statement of the Wingspread Declaration asserted that “Many compounds introduced into the environment by human activity are capable of disrupting the endocrine system of animals, including fish, wildlife, and humans. Endocrine disruption can be profound because of the crucial role hormones play in controlling development”¹⁶. To support this statement, participants discussed the following issues:

1) The link between alterations described in wildlife and the syndrome caused by the synthetic estrogen diethylstilbestrol (DES). Daughters born to mothers who were given DES during pregnancy to prevent miscarriages presented with the very rare cancer called vaginal clear cell adenocarcinoma, various genital tract abnormalities, reduced fertility, abnormal pregnancies and altered immune responses. Comparable effects were found in wildlife and laboratory animals exposed to xenoestrogens. These findings suggested that humans were also at risk when exposed to the same environmental hazards as wildlife.

2) The importance of the fact that low doses of hormones can produce significant effects. In litter bearing animals such as rodents, the intrauterine positioning of fetuses has marked effects on anatomical, functional and behavioural outcomes later in life. The sex of the neighbouring fetuses resulted in small local differences in sex steroid levels during fetal life, thus revealing that small physiological variations of hormone levels during morphogenesis had measurable consequences in the adult phenotype¹⁷. It was deemed crucial to know the levels of exposure to hormonally active chemicals in the general population because we expected them to be lower than those affecting wildlife exposed to DDT or humans exposed occupationally to pesticides¹⁸.

3) The type of research needed to fully understand the problem and to assess the effect on human populations. It should be noted that at that time, the toxicological tests used by regulatory agencies assessed acute toxicity, mutagenicity and carcinogenicity, endpoints that were likely to miss most EDs given that they are seldom mutagens and that they affect developmental end points that were not covered by these tests¹⁹. The conferees concluded that new methods to detect and measure these types of toxicants needed to be developed²⁰. We therefore adapted the assay for the inhibitor in serum (mentioned above) to screen for suspected estrogenic substances and uncovered estrogenic activity in

¹⁵ Shiraishi H, Carter DS, Hites RA. Identification and determination of tert-amylphenols in carp from the Trenton Channel of the Detroit River, Michigan, U.S.A. *Biomedical and Environmental Mass Spectrometry* 18 (1989): 478-83.

¹⁶ Bern HA, Blair P, Brasseur S *et al.* Wingspread Consensus Statement. In *Chemically Induced Alterations in Sexual and Functional Development: The Wildlife/Human Connection*. Edited by Colborn T, Clement C. Princeton: Princeton Scientific Publishing, 1992.

¹⁷ Vom Saal FS. Triennial Reproduction Symposium: Environmental programming of reproduction during fetal life: Effects of intrauterine position and the endocrine disrupting chemical Bisphenol A. *J Anim Sci* 94, no. 7 (Jul 2016): 2722-36. <https://dx.doi.org/10.2527/jas.2015-0211>; Vandenberg, LN, Maffini MV, Wadia PR, *et al.* Exposure to environmentally relevant doses of the xenoestrogen Bisphenol-A alters development of the fetal mouse mammary gland. *Endocrinology* 148 (2007): 116-27.

¹⁸ Guzelian PS. Comparative toxicology of Chlorodecone (Kepone) in humans and experimental animals. *Annual Review of Pharmacological Toxicology* 22 (1982): 89-113.

¹⁹ Colborn T, vom Saal FS, Soto AM. Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans." *Environmental Health Perspectives* 101 (1993): 378-84.

²⁰ Bern HA, Blair P, Brasseur S *et al.* Wingspread Consensus Statement. In *Chemically Induced Alterations in Sexual and Functional Development: The Wildlife/Human Connection*. Edited by Colborn T, Clement C. Princeton: Princeton Scientific Publishing, 1992.

multiple environmental contaminants that are produced in large volumes ²¹. This assay is now known as the E-SCREEN assay ²².

Defining endocrine disruption

Most of the hormonally active environmental chemicals discussed at Wingspread mimicked estrogens, yet the effects described in wildlife involved multiple endocrine alterations and developmental anomalies. The conferees discussed at length what to call the phenomena we were witnessing and the chemicals that induced them. We settled on “endocrine disruption” for the former and “endocrine disruptor” for the latter ²³. The word “disruption” was used to indicate that the phenomena involved irreversible effects that changed the trajectory of development. In this regard, they evoked effects produced by severe congenital hypothyroidism (cretinism), a condition that cannot be entirely corrected by postnatal administration of thyroid hormone. This complexity gave rise to various definitions of endocrine disruptors. We prefer the definition adopted by the Endocrine Society: “an exogenous chemical, or mixture of chemicals, that interferes with any aspect of hormone action”²⁴. This definition has the virtue of brevity and the advantage of not conflating the concept of interfering with hormone action with that of producing adverse effects.

The main conceptual themes examined at the Wingspread Conference

The main concepts mentioned in the Wingspread statement entered the scientific literature two years after the Wingspread Conference in an article by Colborn et al.²⁵. Most of the foundational concepts for endocrine disruption were already accepted and current in endocrinology. The reliability of these concepts is demonstrated by almost three decades of peer-reviewed research publications since Wingspread. However, the theoretical paucity of biology made – and continues to make – it difficult to integrate these concepts into a detailed theoretical framework. In this regard, the Endocrine Society published a statement of principles of endocrinology that should frame research on the complex effects of EDs, and how they are interpreted²⁶.

The relative specificity of hormones and endocrine disruptors. The specificity of natural hormones is not a molecular property of the hormone; it actually depends on the evolutionary and developmental history of the target organs and their cells. For instance, high androgen doses produce a positive effect on the uterotrophic assay, a test traditionally used to determine whether a compound has estrogenic properties²⁷. Regarding EDs, bisphenol-A (BPA) is an estrogen agonist which interferes

²¹ Soto AM, Chung KL, Sonnenschein C. The pesticides endosulfan, toxaphene, and dieldrin have estrogenic effects on human estrogen sensitive cells. *Environmental Health Perspectives* 102 (1994): 380-83.

²² Soto AM, Sonnenschein C, Chung KL *et al.* The E-SCREEN assay as a tool to identify estrogens: An update on estrogenic environmental pollutants. *Environmental Health Perspectives* 103 (1995): 113-22.

²³ Colborn T, vom Saal FS, Soto AM. Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. *Environmental Health Perspectives* 101 (1993): 378-84.

²⁴ Zoeller RT, Brown TR, Doan L *et al.* Endocrine-disrupting chemicals and public health protection: A Statement of Principles from the Endocrine Society. *Endocrinology* 153 (2012): 4097-110.

²⁵ Colborn T, vom Saal FS, Soto AM. Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. *Environmental Health Perspectives* 101 (1993): 378-84.

²⁶ Zoeller RT, Brown TR, Doan L *et al.* Endocrine-disrupting..., *op. cit.*

²⁷ Armstrong DT, Moon YS, Leung PCK. Uterotrophic effects of testosterone and 5 α -Dihydrotestosterone in intact and ovariectomized immature female rats. *Biology of Reproduction* 15 (1976): 107-14.

with thyroid hormone at higher doses²⁸. Additionally, for some estrogen receptor-mediated endpoints, the effects of estradiol and BPA are different, and sometimes opposite²⁹.

Organizational versus activational effects. EDs may affect health at any and all stages. However, the effects of exposure during embryonic and fetal development are generally more devastating during organogenesis; these so-called “organizational” effects are mostly irreversible³⁰. Activational effects seem to be mostly reversible and disappear once exposure ceases. However, not all exposures during adulthood are activational³¹. For instance, female mice exposed to low doses of BPA during pregnancy develop glucose intolerance and altered insulin sensitivity several months after delivery. In this case, unlike activational effects, the deleterious effects become detectable several months after cessation of exposure³².

Because the endocrine system regulates multiple functions including growth, development and metabolism, it is expected that the syndromes produced by ED exposure will be complex and include direct and indirect effects. For instance, some EDs increase the risk of obesity; this condition affects pubertal timing, and consequently, it may indirectly increase the risk of breast cancer³³. Additionally, EDs may also alter the whole hormonal milieu, and thus simultaneously affect many reproductive tissues³⁴. Although experimental and epidemiological studies often investigate a single chemical at a time, the combined effect of these chemicals is of great relevance, since humans are usually exposed simultaneously to a multitude of EDs³⁵.

Dose duration and timing of exposure: historicity and contextuality

History is irrelevant in physics, as the field's constants emerged soon after the Big Bang and physical objects have not changed since then. However, biological objects are relentlessly changing, both during ontogeny and phylogeny. Moreover, organisms exist in the dual context of their internal milieu and the environment that they inhabit. These two characteristics must always be present when assessing exposures to environmental chemicals such as EDs.

-
- ²⁸ Zoeller RT, Bansal R, Parris C. Bisphenol-A, an environmental contaminant that acts as a thyroid hormone receptor antagonist in vitro, increases serum thyroxine, and alters Rc3/Neurogranin expression in the developing rat brain. *Endocrinology* 146 (2005): 607-12.
- ²⁹ Kurian JR, Keen KL, Kenealy BP, et al. Acute influences of Bisphenol A exposure on hypothalamic release of Gonadotropin-Releasing Hormone and Kisspeptin in female Rhesus monkeys. *Endocrinology* 156, no. 7 (Jul 2015): 2563-70; Speroni L, Voutilainen M, Mikkola ML, et al. New insights into fetal mammary gland morphogenesis: Differential effects of natural and environmental estrogens. *Sci Rep* 7 (Jan 19 2017): 40806; Camacho L, Lewis SM, Vanlandingham MM, et al. A two-year toxicology study of Bisphenol A (BPA) in Sprague-Dawley rats: CLARITY-BPA core study results. *Food Chem Toxicol* 132 (Oct 2019): 110728; Nadal A, Fuentes E, Ripoll C, et al. Extracellular-initiated estrogenic actions of endocrine disrupting chemicals: Is there toxicology beyond paracelsus?, *J Steroid Biochem Mol Biol* 176 (Feb 2018): 16-22.
- ³⁰ Phoenix CH, Goy RW, Gerall AA, Young WC. Organizing action of prenatally administered testosterone propionate on the tissues mediating mating behavior in the female guinea pig. *Endocrinology* 65 (1959): 369-82.
- ³¹ Guzelian PS. Comparative toxicology of chlorodecone (Kepone) in humans and experimental animals. *Annual Review of Pharmacological Toxicology* 22 (1982): 89-113.
- ³² Alonso-Magdalena P, Garcia-Arevalo M, Quesada I, Nadal A. Bisphenol-A treatment during pregnancy in mice: A new window of susceptibility for the development of diabetes in mothers later in life. *Endocrinology* 156, no. 5 (2015): 1659-70.
- ³³ Gore AC, Chappell VA, Fenton SE et al. EDC-2: The Endocrine Society's second scientific statement on endocrine-disrupting chemicals. *Endocr Rev* 36, no. 6 (Dec 2015): E1-e150.
- ³⁴ Sonnenschein C, Wadia PR, Rubin BS, Soto AM. Cancer as development gone awry: The case for Bisphenol-A as a carcinogen. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease* 2 (2011): 9-16.
- ³⁵ Kortenkamp A, Faust M, Scholze M, Backhaus T. Low-level exposure to multiple chemicals: Reason for human health concerns?, *Environmental Health Perspectives* 115 Suppl 1:106-14. (2007): 106-14.

Dose: Exposure to xenoestrogens during fetal development produced effects at much lower doses³⁶ than those required *in vitro* or in the standard toxicological test, i.e., the uterotrophic assay. Various low-dose effects have now been clearly mapped to extranuclear receptors such as ER alpha, beta and GPR30³⁷.

Nonmonotonicity: Even before Wingspread, it was well established that hormones often exhibit non-monotonic dose-response curves (NMDRC), namely, nonlinear relationships between dose and effect which are characterized by a change in the sign (positive/negative) of the slope of the curve over the range of doses examined. For example, the proliferative effect of estrogens³⁸ and androgens is biphasic; at lower doses, the net effect results in more cells, while higher doses lead to a lower cell number³⁹. These two effects are mediated by distinct processes that can be separated from each other in an experimental setting⁴⁰: the NMDRC is a composite of two or more monotonic curves. Not surprisingly, EDs also exhibit NMDRCs⁴¹. For example, BPA and bisphenol-S are potent estrogens when acting via extranuclear ER α , ER β and GPER, and the NMDRC they elicit in pancreatic β cells could be attributed to the fact that the different components of the curve are mediated by distinct pathways involving different receptors⁴².

Duration of the hormonal stimulus and time-frame of exposure: Hormones produce dissimilar effects depending on whether they are administered in a single dose (acute effect) or continuously (chronic effect). For example, a single estrogen dose induces a wave of cell proliferation on the luminal epithelium of the uterus of ovariectomized rodents, while continuous administration first induces proliferation and later inhibits further proliferation⁴³. A similar phenomenon applies to the effect of androgens in the prostate⁴⁴. Moreover, the same hormone can produce dissimilar and even contrary effects in different targets, or in the same target, over different time frames⁴⁵. Additionally, a hormone may affect different tissues when administered to animals during different developmental stages⁴⁶.

³⁶ Rubin BS, Lenkowski JR, Schaeberle CM *et al.* Evidence of altered brain sexual differentiation in mice exposed perinatally to low environmentally relevant levels of Bisphenol A. *Endocrinology* 147 (2006): 3681-91.

³⁷ Nadal A, Fuentes E, Ripoll C, *et al.* Extranuclear-initiated estrogenic actions of endocrine disrupting chemicals: Is there toxicology beyond paracelsus?. *J Steroid Biochem Mol Biol* 176 (Feb 2018): 16-22.

³⁸ Amara JF, Dannies PS. 17 β -Estradiol has a biphasic effect on GH cell growth. *Endocrinology* 112 (1983): 1141-43.

³⁹ Sonnenschein C, Olea N, Pasanen ME, Soto AM. Negative controls of cell proliferation: Human prostate cancer cells and androgens. *Cancer Research* 49 (1989): 3474-81; Geck P, Maffini MV, Szelei J, *et al.* Androgen-induced proliferative quiescence in prostate cancer: The role of AS3 as its mediator. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America* 97 (2000): 10185-90.

⁴⁰ Sonnenschein C, Olea N, Pasanen ME, Soto AM. Negative controls of cell proliferation: Human prostate cancer cells and androgens. *Cancer Research* 49 (1989): 3474-81; Geck P, Maffini MV, Szelei J, *et al.* Androgen-induced proliferative quiescence in prostate cancer: The role of AS3 as its mediator. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America* 97 (2000): 10185-90; Soto AM, Lin TM, Sakabe K, *et al.* Variants of the human prostate LNCaP cell line as a tool to study discrete components of the androgen-mediated proliferative response. *Oncology Research* 7 (1995): 545-58.

⁴¹ Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB *et al.* Hormones and endocrine disrupting chemicals: Low dose effects and non-monotonic dose responses. *Endocrine Reviews* 33 (2012): 378-455; Cabaton NJ, Wadia PR, Rubin BS, *et al.* Perinatal exposure to environmentally relevant levels of Bisphenol-A decreases fertility and fecundity in CD-1 mice. *Environmental Health Perspectives* 119 (2011): 547-52; Villar-Pazos S, Martinez-Pinna J, Castellano-Munoz M, *et al.* Molecular mechanisms involved in the non-monotonic effect of Bisphenol-A on Ca²⁺ entry in mouse pancreatic beta-cells. *Sci Rep* 7, no. 1 (Sep 18 2017): 11770.

⁴² Nadal A, Fuentes E, Ripoll C, *et al.* Extranuclear-initiated estrogenic actions of endocrine disrupting chemicals: Is there toxicology beyond paracelsus?. *J Steroid Biochem Mol Biol* 176 (Feb 2018): 16-22.

⁴³ Stormshak F, Leake R, Wertz N, and Gorski J. Stimulatory and inhibitory effects of estrogen on uterine DNA synthesis. *Endocrinology* 99 (1976): 1501-11.

⁴⁴ Bruchovsky N, Lesser B, Van Doorn E, Craven S. Hormonal effects on cell proliferation in rat prostate. *Vitamins and Hormones* 33 (1975): 61-102; Maffini MV, Geck P, Powell CE *et al.* Mechanism of androgen action on cell proliferation AS3 protein as a mediator of proliferative arrest in the rat prostate. *Endocrinology* 143 (2002): 2708-14

⁴⁵ Soto AM, Sonnenschein C. The two faces of Janus: Sex steroids as mediators of both cell proliferation and cell death. *Journal of the National Cancer Institute* 93 (2001): 1673-75.

⁴⁶ Kang YH, Anderson WA, De Sombre ER. Modulation of uterine morphology and growth by estradiol-17 beta and an estrogen antagonist. *Journal of Cell Biology* 64 (1975): 682-91; Martin L, Finn CA, Trinder G. Hypertrophy and

Another important factor is the velocity of changes in the hormone level. A rapid increase of estradiol levels during the pre-ovulatory period triggers a positive feedback response and LH release leading to ovulation⁴⁷, while constant, low estrogen levels generate a negative feedback⁴⁸. In sum, the historicity of the organism and the contextuality of the response to hormones should be taken into consideration when evaluating the effect of EDs. The effect is not expected to be the same when different exposure ages, exposure durations and types of exposure (acute, chronic, constant, gradient, pulsatile, etc.) are used.

New developments after the 1991 Wingspread Declaration

The concepts at the core of the Wingspread declaration were adopted by researchers working in this new field, rather than using the high exposure levels that are common in toxicology; these scientists used low doses and the assumption of nonmonotonicity. The majority of these researchers are endocrinologists and developmental and reproductive biologists. Among a number of important findings, several were of immediate concern for public health. For example, the effects of endocrine disruptors occurred at low exposure levels within the range of human exposure and, like natural hormones, EDs often displayed nonmonotonic dose-response curves.

One of these new findings was that developmental exposure to BPA in rodents causes a complex array of effects that resemble those observed after developmental exposure to DES, including the development of mammary/breast cancer and deleterious reproductive effects. Fetal and neonatal exposure to environmentally relevant doses of BPA induces both earlier vaginal opening and earlier first estrus, alters estrous cyclicity and induces early cessation of cyclic activity. Exposed animals also show decreased fertility and fecundity⁴⁹. In the mammary gland, BPA induces preneoplastic lesions in mice⁵⁰, and carcinoma *in situ*⁵¹ and palpable tumors⁵² in rats. The similar effects observed in DES and BPA fetal exposure lead us to conclude that it is reasonable to infer that the BPA effects in rodents are predictive of effects in humans. Moreover, it was found that low-level fetal exposure to BPA resulted in metabolic syndrome, obesity and altered behaviors in both male and female rodents. All these effects of BPA resemble pathologies that are on the rise in human populations⁵³. Additionally,

hyperplasia in the mouse uterus after oestrogen treatment: An autoradiographic study. *Journal of Endocrinology* 56 (1973): 133-44.

- ⁴⁷ Schaison G, Couzinet B. Steroid control of gonadotropin secretion. *J Steroid Biochem Mol Biol* 40, no. 1-3 (1991): 417-20.
- ⁴⁸ Bronson FH. The regulation of luteinizing hormone secretion by estrogen: Relationships among negative feedback, surge potential, and male stimulation in juvenile, peripubertal, and adult female mice. *Endocrinology* 108 (1981): 506-16; Liu X, Porteous R, Herbison AE. Dynamics of GnRH neuron ionotropic GABA and glutamate synaptic receptors are unchanged during estrogen positive and negative feedback in female mice. *eNeuro* 4, no. 5 (2017): 1-14; Huggins C, Moon RC, Morii S. Extinction of experimental mammary Cancer. I. Estradiol-17 β and progesterone. *Proc Natl Acad Sci USA* 48 (1962): 379-86; Ingle JN, Ahman DL, Green SJ. Randomized clinical trial of DES versus Tamoxifen in post- menopausal women with advanced breast cancer. *New England Journal of Medicine* 304 (1981): 16-21; Cooperative Breast Cancer Group: Results of studies of the Cooperative Breast Cancer Group 1961-1963. *Cancer Chemotherapy Reports* 41 (1964): 1-24.
- ⁴⁹ Cabaton, NJ, Wadia PR, Rubin BS *et al.* Perinatal exposure to environmentally relevant levels of Bisphenol-A decreases fertility and fecundity in CD-1 mice. *Environmental Health Perspectives* 119 (2011): 547-52.
- ⁵⁰ Vandenberg LN, Maffini MV, Schaeberle CM, *et al.* Perinatal exposure to the xenoestrogen Bisphenol-A induces mammary intraductal hyperplasias in adult CD-1 mice. *Reproductive Toxicology* 26 (2008): 210-19.
- ⁵¹ Murray TJ, Maffini MV, Ucci AA *et al.* Induction of mammary gland ductal hyperplasias and carcinoma *in situ* following fetal Bisphenol A exposure. *Reproductive Toxicology* 23 (2007): 383-90.
- ⁵² Acevedo N, Davis B, Schaeberle CM *et al.* Perinatally administered Bisphenol A as a potential mammary gland carcinogen in rats. *Environ Health Perspect* 121 (2013): 1040-46.
- ⁵³ Gore AC, Chappell VA, Fenton SE *et al.* EDC-2: The Endocrine Society's second scientific statement on endocrine-disrupting chemicals. *Endocr Rev* 36, no. 6 (Dec 2015): E1-e150; vom Saal FS, Akingbemi BT, Belcher SM, *et al.* "Chapel Hill Bisphenol A expert panel consensus statement: Integration of mechanisms, effects in animals and potential to impact human health at current levels of exposure. *Reproductive Toxicology* 24 (2007): 131-38; Diamanti-

a concerning new phenomenon of transgenerational effects of BPA and other endocrine disruptors has been observed. Transgenerational effects are defined as those occurring as a result of fetal exposure of the grandparent generation, yet manifested in grandchildren and beyond⁵⁴.

All these discoveries were made at a time when certain widely held ideas (such as that of development being a result of a genetic program) were being contested and new scientific views were proposed which considered the environment as a co-determinant of the phenotype. This situation needs to be addressed because it leads us to the crucial issue of the best fitting theoretical framework for endocrine disruption. Theories are practical tools to gather knowledge and work best when they are precise. Moreover, when we are addressing a scientific issue with practical consequences to human and environmental health, like EDs, regulatory decisions can easily be postponed by challenging the nature of the supporting evidence presented. This evidence depends on whether the theory used is vague or rigorous.

Theoretical challenges

The pioneers of the molecular biology revolution fostered the idea that biology could be reduced to chemistry and physics. Some evolutionary biologists resisted this reductionist turn and predicated the autonomy of biology as a science and also the importance of theories. Despite this resistance, the idea that scientists have direct access to the objects they wish to study gradually gained traction, and eventually terms like “information”, “program” and “signal” were reified. The aforementioned molecular biologists considered this reification as evidence that scientists can directly observe reality, a naïve and counterproductive idea⁵⁵. Indeed, a main characteristic of the natural sciences (including biology before the molecular biology revolution) is that the ideas and methods put forward by scientists are counterintuitive and usually contrary to common sense⁵⁶. The frame of reference we use as scientists is thus different to that we all use in everyday ordinary situations. For example, in common language people talk about sunrise and sunset, despite having learned during childhood about the heliocentric planetary system. This example also illustrates why the naïve perception that facts can exist independently of any reference frame is incorrect. There is no observation devoid of theoretical content; sunrise and sunset refer to the sun rotating around the earth, as in Ptolemy’s theory. As put by the philosopher DC Dennett: “There is no such thing as philosophy-free science; there is only science whose philosophical baggage is taken on board without examination”⁵⁷.

The role of theories: Within this context, scientists purposely suspend the common-sense world view used by all in our everyday lives when constructing theories and testing them with experiments. Scientific theories provide organizing principles and construct objectivity by framing observations and experiments. Even research performed within the frame of a “wrong” theory sooner or later will result in the demise of such a theory, thus advancing our knowledge. This process requires that the theory in

Kandarakis, E., J. P. Bourguignon, Giudice LC *et al.* Endocrine-disrupting chemicals: An Endocrine Society scientific statement. *Endocrine Reviews* 30 (2009): 293-342.

⁵⁴ Anway MD, Cupp AS, Uzumcu M, Skinner MK. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility." *Science* 308 (2005): 1466-69; Walker DM, Gore AC. Transgenerational neuroendocrine disruption of reproduction. *Nat.Rev.Endocrinol.* 7 (2011): 197-207; Chamorro-Garcia R, Diaz-Castillo C, Shoucri BM, et al. Ancestral perinatal obesogen exposure results in a transgenerational thrifty phenotype in mice. *Nat Commun* 8, no. 1 (Dec 8 2017): 2012.

⁵⁵ Soto AM, Sonnenschein C. Reductionism, organicism, and causality in the biomedical sciences: A critique. *Perspect Biol Med* 61, no. 4 (2018): 489-502; Soto AM, Sonnenschein C. Information, programme, signal: Dead metaphors that negate the agency of organisms. *Interdisciplinary Science Reviews* 45 (2020): 331-43; Soto AM, Sonnenschein C. The proletarianization of biological thought. (November 15 2021). <https://www.philosophy-world-democracy.org/articles-1/the-proletarianization-of-biological-thought>

⁵⁶ Bachelard G. *The Formation of the Scientific Mind*. Manchester, UK: Clinamen Press Ltd, 2002; Wolpert, L. *The Unnatural Nature of Science*. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1994.

⁵⁷ Dennett DC. *Darwin's Dangerous Idea*. New York, NY: Simon & Schuster, 1995.

question has clear enunciates that allow for their demise through both theoretical and experimental considerations. A comment by the mathematician and physicist Henri Poincaré, published before the dismissal of the ether theory, illustrates this point: “Whether the ether exists or not matters little-- let us leave that to the metaphysicians; what is essential for us is, that everything happens as if it existed, and that this hypothesis is found to be suitable for the explanation of phenomena. After all, have we any other reason for believing in the existence of material objects? That, too, is only a convenient hypothesis; only, it will never cease to be so, while some day, no doubt, the ether will be thrown aside as useless”⁵⁸. Indeed, the “luminiferous ether theory” ceased to be useful at the beginning of the 20th century. Light was found to have both wave and particle properties; particles do not need a medium to travel.

Theoretical inconsistencies and their exploitation by those that oppose regulation

The birth of the endocrine disruptor concept was simultaneous with important theoretical developments in the biological sciences. By then, it had become obvious that the molecular biology revolution had failed to fulfill its predictions; neither cells nor organisms can be equated with computers. They cannot be programmed or reprogrammed⁵⁹. Philosophers and theoreticians repeatedly warned of the inadequacy of these metaphors⁶⁰. The ascent of the disciplines known as “ecological developmental biology (eco-devo)” and evolutionary developmental (evo-devo) biology also brought a critique of the genocentric views in biology⁶¹. Not only did eco-devo bring to light the role of the environment as a co-maker of phenotypes, but in doing so, it explicitly rejected the idea of a genetic developmental program, or the supremacy of genetic explanations over functional ones. In other words, genes do not hold a privileged causal role; instead, there is redundancy and plasticity.

Another important development that coincided with the birth of the endocrine disruptor field is the ascent of organicism. Organicism has its philosophical bases in Immanuel Kant and in his vision of the organism. The organicist school emerged between the two World Wars in continental Europe, Great Britain and the US. Its proponents rejected the traditional opposing views of reductionism and vitalism and aimed to create a third way that circumvented the limitations of both. They considered organisms as organized systems, rather than an aggregate that can be reduced to physics or chemistry. They therefore believed that biology was an autonomous discipline that needed its own theories⁶². Moreover, these biologists made it clear that mechanism was not an adequate type of explanation because in biology, explanations address the reciprocal relations between parts and whole in living systems. Alternative ways therefore had to be constructed to explore causality⁶³. In this circular organization regime, the parts depend on the whole and vice versa; this organizational regime not only produces and maintains the parts that contribute to the functioning of the whole integrated system, but the integrated system also interacts with its environment to promote the conditions of its own existence. This contrasts with the intrinsically reductionist stance still dominant in biology and the belief that the only licit explanation in biology is through molecular mechanisms.

⁵⁸ Poincaré H. *Science and Hypothesis*. London: Walter Scott Publishing Co, 1905.

⁵⁹ Soto AM, Sonnenschein C. Reductionism, organicism, and causality in the biomedical sciences: A critique. *Perspect Biol Med* 61, n° 4 (2018): 489-502.

⁶⁰ Longo G, Miquel PA, Sonnenschein C, Soto AM. Is information a proper observable for biological organization?, *Prog Biophys Mol Biol* 109 (2012): 108-14.

⁶¹ Gilbert SF. Developmental plasticity and developmental symbiosis: The return of eco-devo. *Curr Top Dev Biol* 116 (2016): 415-33.

⁶² Nicholson DJ, Gawne R. Neither logical empiricism nor vitalism, but organicism: What the philosophy of biology was. *Hist Philos Life Sci* 37, no. 4 (Dec 2015): 345-81.

⁶³ Soto AM, Sonnenschein C. Reductionism, organicism, and causality in the biomedical sciences: A critique. *Perspect Biol Med* 61, no. 4 (2018): 489-502.

An additional development has been taking place in evolutionary biology since the advent of endocrine disruption. Due to the strong theoretical frame of this discipline, the introduction of novel concepts such as the role of epigenetic inheritance has generated wide range discussions about what concepts should be kept, which of them require modification, and which should be rejected⁶⁴. In contrast, the lack of theoretical engagement by the mainstream in organismal biology leads to the co-existence of conflicting postulates, whereby lacks of fit between data and presuppositions are easily fixed by *ad hoc* additions. For example, the role of the environment as a determinant of phenotype is metaphorically referred to as “reprogramming”, even by those who are aware that development is not a “program”. Rather than referring to “programming” and “reprogramming”, it would be preferable to use the more neutral term “environmentally elicited” or “the induction of developmental plasticity”⁶⁵.

Although frequently ignored by biologists, as we mentioned above, philosophical stances matter. Thus, to the delight of those who would like to delay regulatory action regarding EDs, some biologists have proposed developing “adverse effect pathways”⁶⁶ that would connect molecules to adverse effects through “mechanisms”. They are attempting to implement this approach while theoretical biologists are questioning whether mechanisms play an explanatory role in organismal phenomena. Indeed, the search for molecular mechanisms seldom leads to the discovery of a linear causal chain, since the structure of determination of complex biological systems is hardly ever linear. This pragmatic problem, namely that regulation of the use of these chemicals is systematically transferred to an indeterminate future, motivated a group of researchers to look for an alternative solution with immediate practical consequences. It consists of putting mechanism aside and instead using key characteristics (KC) as the basis for hazard identification, namely the “common features of hormone regulation and action that are independent of the diversity of the effects of hormones during the life cycle”. Additionally, “KCs of EDCs are the functional properties of agents that alter hormone action”, and “... KCs are agnostic with respect to current or future knowledge of downstream health hazards and mechanistic pathways”⁶⁷. Although the proponents of this alternative do not offer theoretical arguments on the validity of mechanistic pathways, their approach has the virtue of not depending on stances of dubious validity, and most importantly, could be immediately applied for rigorous regulatory purposes. This pragmatic solution does not make the resolution of theoretical issues superfluous or less timely.

Another hindrance to regulation is the resistance of regulatory organisms like the European Food Safety Authority (EFSA) and the Food and Drug Administration (FDA) to consider the validity of nonmonotonic dose-response curves (NMDRC). When these regulators deal with linear (monotonic) responses, no knowledge of the alleged molecular mechanisms underlying each one of these NMDRC is needed to recognize the existence of this well-described statistically significant phenomenon⁶⁸; the lack of a mechanistic explanation should not therefore be used to dismiss NMDRC obtained with statistically appropriate methods in regulatory science⁶⁹. As nonmonotonic curves cover a wide range of shapes, it is not a good practice to try to fit the data to a few arbitrary models on a few quantities,

⁶⁴ Laland K, Uller T, Feldman M *et al.* Does evolutionary theory need a rethink?, *Nature* 514, no. 7521 (Oct 9 2014): 161-4.

⁶⁵ Bateson P. Developmental plasticity and evolutionary biology. *J Nutr* 137, no. 4 (Apr 2007): 1060-2.

⁶⁶ Ankley GT, Bennett RS, Erickson RJ *et al.* Adverse outcome pathways: A conceptual framework to support ecotoxicology research and risk assessment. *Environ Toxicol Chem* 29, no. 3 (Mar 2010): 730-41.

⁶⁷ La Merrill MA, Vandenberg LN, Smith MT *et al.* Consensus on the key characteristics of endocrine-disruption chemicals as a basis for hazard identification. *Nat Rev Endocrinol* 16, no. 1 (2020): 45-57.

⁶⁸ Soto AM, Sonnenschein C. Endocrine disruptors - Putting the mechanistic cart before the phenomenological horse. *Nat Rev Endocrinol* 14, no. 6 (2018): 317-18; Zoeller RT, Vandenberg LN. Assessing dose-response relationships for endocrine disrupting chemicals (EDCs): A focus on non-monotonicity. *Environ Health* 14 (2015): 42.

⁶⁹ Montévil M, Acevedo N, Schaeberle CM *et al.* A combined morphometric and statistical approach to assess nonmonotonicity in the developing mammary gland of rats in the CLARITY-BPA study. *Environ Health Perspect* 128, no. 5 (May 2020): 57001.

and thus easily dismiss data and interpretations that go beyond these arbitrary models ⁷⁰. Instead, a more complete analysis based on mathematical considerations is needed to do justice to observations ⁷¹. Regulatory agencies would benefit from introducing more appropriate mathematical structures and statistical treatments into their analysis than those they arbitrarily use today. This adjustment requires the involvement of independent scientists who are well versed in advanced mathematics and statistics.

Conclusions

The conceptual developments brought about by eco- and evo- devo have been helpful in providing a loose theoretical framework that allowed scientists who study endocrine disruption to circumvent hindrances resulting from misused program, information and mechanism ideas. However, a more precise theoretical framework is urgently needed to counteract the spurious arguments put forward by regulators and some academic scientists regarding the role of mechanisms and of NMDRC in regulatory science. The organicist stance provides the conceptual bases for the elaboration of solid principles for a theory of organisms ⁷² that spans the complete lifecycle. These principles should certainly provide an adequate framework for experimentation and also help to exclude unreasonable regulation-hindering arguments from so-called regulatory science.

Theories have a practical purpose, namely, to construct objectivity and to determine what can be observed ⁷³. When a theory is not vague, it also permits us to decide when to reject an interpretation or drop a hypothesis. Our theoretical work in endocrine disruptors, fetal origins of adult diseases and carcinogenesis allowed us to deal with this type of problem and restrained us from looking for ad-hoc explanations, or from using terms loaded with theoretical baggage that, when made explicit, are incompatible with the accepted theoretical framework ⁷⁴. This positive experience has convinced us to propose a future direction for the field of endocrine disruption, namely the construction of a rigorous and explicit theoretical framework. This work will not only facilitate research by identifying the proper postulates and observables, but may serve to unmask, and even overcome, spurious arguments intended to delay regulation.

In brief, sufficient data have been gathered on the deleterious effects of EDs to warrant immediate action to decrease human exposure to these agents by means of a carefully planned and enforceable public health policy. Fortunately, in the particular case of BPA, the enormous body of evidence gathered mostly through studies in academia resulted in BPA being listed by the European Chemicals Agency (ECHA) as an ED that impacts human health. BPA is now also listed in the Candidate List of substances of very high concern (SVHCs) due to its reproductive toxicity properties. More recently, the European Commission published a chemicals strategy for sustainability. It proposes “to establish legally binding hazard identification of endocrine disruptors, based on the definition of the WHO, building on criteria already developed for pesticides and biocides, and apply it across all legislation;

⁷⁰ <https://www.efsa.europa.eu/en/news/bisphenol-efsa-draft-opinion-proposes-lowering-tolerable-daily-intake>

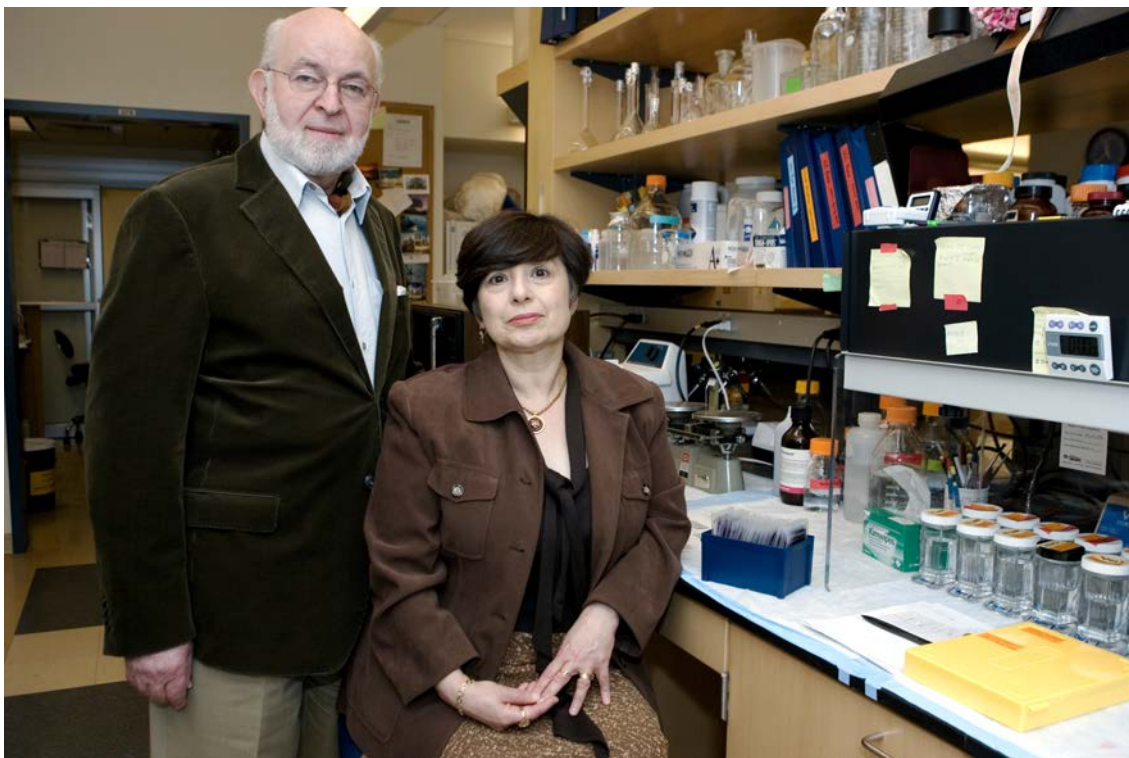
⁷¹ Montévil M, Acevedo N, Schaeberle CM *et al.* A combined morphometric and statistical approach to assess nonmonotonicity in the developing mammary gland of rats in the CLARITY-BPA study. *Environ Health Perspect* 128, no. 5 (May 2020): 57001.

⁷² For a concise summary: Soto AM, Longo G, Miquel PA *et al.* Toward a theory of organisms: Three founding principles in search of a useful integration. *Prog Biophys Mol Biol* 122, no. 1 (Oct 2016): 77-82; or for a more in depth analysis: Soto AM, Longo G, Noble D. From the century of the genome to the century of the organism: New theoretical approaches. *Prog Biophys Mol Biol* 122, no. 1 (2016): 1-82.

⁷³ Montévil M, Speroni L, Sonnenschein C, Soto AM. Modeling mammary organogenesis from biological first principles: Cells and their physical constraints. *Prog Biophys Mol Biol* 122, no. 1 (Oct 2016): 58-69; Bich L, Mossio M, Soto AM. Glycemia regulation: From feedback loops to organizational closure. *Front Physiol* 11 (2020): 69.

⁷⁴ Sonnenschein C, Soto AM. Over a century of cancer research: Inconvenient truths and promising leads. *PLoS Biol*. 18, no. 4 (2020): e3000670; Soto AM, Sonnenschein C. The cancer puzzle: Welcome to organicism. *Prog Biophys Mol Biol* 165 (2021): 114-19.

ensure that endocrine disruptors are banned in consumer products as soon as they are identified”⁷⁵. This great step forward is the result of the efforts of scientists, journalists, politicians and medical and scientific societies. Endocrinologists should be ready to counter the usual delaying tactics of entities that oppose regulation and be armed with appropriate and rigorous principles and a clear understanding of when “enough is enough”. In order to speed up the regulatory process, it will be necessary, on the one hand, to perform regulatory science informed by sound theoretical principles, and on the other, to use the precautionary principle as a guide for a protective public and environmental health policy.



Carlos Sonnenschein and Ana Soto, in their laboratory at Tufts University, personal collection

Acknowledgements

We gratefully acknowledge support by the National Institute of Environmental Health Sciences (ES030045). The funders had no role in the content of this article, and it does not necessarily represent the official views of the funding agency. This article was written during Ana M. Soto’s fellowship at the Institute of Advanced Studies of Nantes.

⁷⁵ European Commission. Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committee and the Committee of the Regions, October 14, 2020. <https://ec.europa.eu/environment/pdf/chemicals/2020/10/Strategy.pdf>

EXPOSOMICS

Environmental Health: Past, Present, and Future

Linda S. BIRNBAUM

Ph.D., Scientist Emeritus and Former Director, National Institute of Environmental Health Sciences and National Toxicology Program, Scholar in Residence, Nicholas School of the Environment, Duke University

Abstract

People have long been interested in the relationship between their health and their environment. The last thirty years have shown that it is necessary to have a holistic and multi-factorial approach to environmental health and to grasp the way in which these problems affect populations differently according to social and economic criteria. The 21st century must also call for new multidisciplinary research approaches that include all types of exposure, at various doses, from the fetus to senior citizens, and over the long term. What are the current challenges in environmental health research?

Keywords: Environmental Health, Toxicology, Exposure, Exposomics

Résumé

Santé Environnementale : passé, présent, futur

Depuis longtemps les hommes se sont intéressés à la relation entre leur santé et leur environnement. Ces trente dernières années ont montré qu'il est nécessaire d'avoir une approche holistique et plurifactorielle de la santé environnementale et de saisir la manière dont ces problématiques affectent différemment les populations en fonction aussi de critères sociaux et économiques. Le XXI^e siècle doit aussi voir apparaître de nouvelles approches d'une recherche multidisciplinaire englobant tous les types d'exposition, aux différents dosages, du fœtus au grand âge, et sur la longue durée. Quels sont les défis actuels en santé environnementale ?

Mots-clés : santé environnementale, toxicologie, exposition, exposomique

Our environment, our health, our life

Realization of the role of the environment on health is at least 2000 years old, dating back to concern about lead poisoning, or plumbism, in the Roman empire. In 1786, Benjamin Franklin concluded that occupationally related “colic” in a group of typesetters was caused by lead. Taking the handle off the water pump following the investigations of John Snow ended the cholera epidemic in London in 1854. One hundred years later, the London Fog of 1952 was due to air pollution and an air inversion. Rachel Carson’s book *Silent Spring*, published in 1962, launched the modern environmental movement. Since that time, there have been a series of significant findings linking environmental exposures to adverse effects on human health (Table 1).

According to the WHO (1989), “Environmental health comprises those aspects of human health, including quality of life, that are determined by physical, biological, social, and psychosocial factors in the environment. It also refers to the theory and practice of assessing, correcting, controlling and preventing those factors in the environment that can potentially affect adversely the health of present and future generations.” Environmental health addresses all human health-related aspects of both the natural and the built environment. This includes the quality of air, water and land, as well as noise, housing, waste and physical factors, vector control and environmental justice. There is an increasing gap between rich and poor in environmental health, and rapid urbanization is driving river and ocean pollution and degradation. The environmental burden of disease is greatest in countries that have the lowest global national incomes and the largest populations. In fact, more than 12% of all global deaths are linked to the environment, and the majority are associated with non-communicable diseases, such as obesity, type 2 diabetes, cardiovascular disease, asthma and cancer. Fewer deaths are caused by contagious diseases, even in the least developed countries.

Our health is determined not only by our genes, but also by our environment. Our environment is not just synthetic chemicals such as pesticides, consumer and personal care products, combustion and drugs, but also our diet, microbiomes, infectious agents, lifestyle and stress. Air pollution is the greatest cause of global environmental deaths, followed by water pollution, then occupational exposure and soil pollution (Landrigan et al, 2018)¹. Pollution can impact every organ and tissue in the human body.

A key focus that has emerged for environmental health is susceptibility across the lifespan – that is, that people are more sensitive to environmental threats during times of rapid development and differentiation such as *in utero*, childhood, adolescence, pregnancy, and aging. Another focus concerns complex chronic diseases and combined environmental exposures. Health disparities can greatly impact not only exposure but susceptibility, and there are constantly emerging novel environmental threats. Newer research areas concentrate on epigenetics and stem cells, the microbiome and exposome, developing predictive methods and high throughput screening, and

¹ The Lancet Commission on pollution and health. Landrigan PJ, Fuller R, Acosta NJR, Adeyi O, Arnold R, Basu NN, Baldé AB, Bertollini R, Bose-O'Reilly S, Boufford JI, Breyse PN, Chiles T, Mahidol C, Coll-Seck AM, Cropper ML, Fobil J, Fuster V, Greenstone M, Haines A, Hanrahan D, Hunter D, Khare M, Krupnick A, Lanphear B, Lohani B, Martin K, Mathiasen KV, McTeer MA, Murray CJL, Ndahimananjara JD, Perera F, Potočnik J, Preker AS, Ramesh J, Rockström J, Salinas C, Samson LD, Sandilya K, Sly PD, Smith KR, Steiner A, Stewart RB, Suk WA, van Schayck OCP, Yadama GN, Yumkella K, Zhong M. *Lancet*. 2018 Feb 3;391(10119):462-512. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32345-0. Epub 2017 Oct 19. PMID: 29056410

highlight the requirement to engage with communities. It is essential that research is translated from data to knowledge to action.

The need to transform toxicology and exposure science in the 21st century

There is a need to transform toxicology and exposure science in the 21st century. Why would we focus on 20th century methods more than 2 decades into the 21st? Environmental health research must move on from its previous approaches of assuming that chemicals act by overwhelming the body's defenses at high doses, and understand that chemicals act by disrupting control of developmental processes at low doses. We must focus more on studying the long-term impacts of both acute and chronic exposures, especially in the fetus and in children. And we must move from studying one chemical at a time into the reality that we are always exposed to mixtures. These new approaches require multidisciplinary approaches and teams.

We understand that certain chemicals are particularly bad actors. Compounds with broad pollution exposure such as bisphenols, phthalates, flame retardants, PFAS, pesticides, mercury, lead, cadmium, arsenic and PCBs cause a wide variety of health effects. The same is true of air pollution, a complex mixture of gases, volatiles and particles that is associated with coughing and wheezing, bronchitis and COPD², altered lung development, asthma, increased blood pressure and arteriosclerosis, heart attacks, ischemic heart disease and strokes. Air pollution is also associated with cancer of the lung, nasopharynx and larynx, diabetes, liver and kidney damage, decrease in birth weight, autism, IQ deficits, and neurodegenerative disorders including ALS (*amyotrophic lateral sclerosis*), Alzheimer's disease and schizophrenia. Indoor air exposure associated with household air pollution is associated with millions of deaths each year, especially in young children and women who are burning biofuels for cooking and heating. Household products also significantly contribute to both indoor and outdoor air pollution.

The WHO has defined an endocrine-disrupting chemical as an exogenous substance or mixture that alters the function(s) of the endocrine system and consequently causes adverse health effects in an intact organism, or its progeny, or (sub)populations. The endocrine system is extremely complex and context dependent, with multiple points of regulation for finely tuned responses. It naturally operates at low doses and effects can be organizational, as in development (and therefore irreversible), or activational, as in maintaining our basic physiology. Exposures to endocrine disruptors are ubiquitous and involve agricultural chemicals, industrial chemicals and byproducts, waste products, pharmaceutical products, and personal care and consumer products. Many of these have effects at low doses, especially in reproduction and development. Often the internal dose (or "body burden") in experimental animals is within the range of general population exposure. Effects include all kinds of toxicities, including impacts on the immune system, heart and brain. What is clear is that early life exposure can have long-lasting effects because at this time, organs are forming, gene expression programs are being established, epigenetic reprogramming occurs, and the effects are permanent. It has also become clear over the past several decades that early life exposure can lead to latent effects, not only in the directly exposed fetus/child but in following generations.

² COPD for *Chronic obstructive pulmonary disease*

EXPOSOMICS and other new approaches

There are key questions which need to be addressed. Some external exposures can be monitored by environmental sensors, and biomonitoring can be used to assess internal exposure. Effects from environmental exposures may vary depending on the timing of exposure – acute vs. chronic, critical developmental windows, ongoing vs. past, and the exposure route (inhalation, ingestion, dermal absorption). Chemical mixtures are now a reality, and evidence is building that an additivity approach is appropriate to studying effects at environmental levels. The complexity of mixtures can be approached by either a top-down or a bottom-up approach, or by using the actual mixture of concern. Their complexity is mind-boggling, especially if non-chemical stressors are included in the analysis (as they should be). The exposome, first described by Chris Wild in 2005³, is the total exposure from pre-conception until death. The exposome includes stressors, sources, location, time, route, distribution, and targets. New technologies are being developed including personal sensors that can monitor diet, physical activity, psychosocial stress and addictive substances, analysis of chemical exposures, and biological response indicators. Integrated tools and technologies are under development. External exposures can be evaluated by questionnaires, pictures, GIS imaging, and personal sensors such as smart phones and wristbands. Targeted analysis for hundreds of chemicals is carried out using a variety of chemical and bioassay approaches. However, the study of the exposome has revealed that there are thousands of knowns and unknowns. Agnostic approaches involve highly technical methods involving mass spectrometry and other chromatographic analyses. Biomonitoring is usually based on blood/serum/plasma and urine, but other available biospecimens such as breast milk, semen and skin biopsies can also be used. Today, high-throughput approaches look at other parts of the exposome such as the metabolome and proteome, as well as synthetic chemical exposures.

There are several other recent approaches to environmental health that are being used extensively. The first is systematic review, which has been used in clinical medicine for a long time but was only applied to environmental health around a decade ago. Systematic reviews are literature-based evaluations involving a predefined, multi-step process, critical assessment, and address a specific question. The evidence integration process involves looking at not only human data (which is almost completely observational in the case of environmental exposures), but also animal data obtained both in the wild and in experimental contexts, and mechanistic information. This process results in a hazard conclusion in which all the steps are transparent, but still involves scientific judgement. The second approach has been in development for over 20 years but is known today as NAMs, or New Approach Methodologies. Because there are tens if not hundreds of thousands of chemicals, there is no way of conducting toxicology, or epidemiological, studies on them all. NAMs involves both computational approaches and high-throughput *in vitro* tests which may lead to the development of predictive models of response. They can be used to identify targets, pathways or networks linked to adverse outcomes. Challenges to the use of NAMs include the general acceptance of animal models for human health risk assessment, different regulatory requirements from different agencies, the need to cover a huge chemical space, the difficulty of procuring standards, and overcoming regulatory and institutional inertia. Key characteristics (KCs) represent the third, relatively new approach to assessing environmental health effects. Key characteristics involve common patterns of response. "The best thing we have going for us is our intelligence, especially pattern recognition, sharpened over eons of evolution" (Neil deGrasse Tyson, 2015)⁴. The recognition that common KCs of toxicants cause

³ Complementing the genome with an "exposome": the outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology; Wild CP. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005 Aug;14(8):1847-50. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0456.PMID: 16103423

⁴ Tyson, Neil de Grasse (2015), *Cosmos: A Spacetime Odyssey-transcripts (Episode 3)*, When Knowledge Conquered Fear .

various diseases leading to a more holistic view, leads us to anticipate that in the future, the role and importance of mechanistic understanding in hazard identification will increase. There will be fewer traditional animal studies. Mechanistic and other relevant information will play a bigger role in identifying potential carcinogens and environmental chemicals targeting other diseases. There will be more mining and data analysis from data repositories. The new approaches will need to remain scientifically sound but take less time. KCs provide an effective way to organize mechanistic information. With all the new approaches, advanced tools can facilitate the process, but expert judgement remains critical.

The existential threat of our time is climate change, which has led to a great increase in billion-dollar weather and climate disasters. There are more fires and heat waves, more droughts but also more flooding. The increase in temperatures has led to shifts in agriculture and vector locations, as well as direct impacts on allergies, food security and mental health. There are observable impacts of climate change on health at this time and it is projected that the impacts will increase in severity. The health effects of climate change are associated with other social and environmental determinants of health. We all know that actions to reduce greenhouse gas emissions have the potential to greatly reduce morbidity and mortality, especially by reducing the air pollution resulting from fossil fuel combustion. Pope Francis stated in 2015 that “climate change is a global problem with grave implications: environmental, social, economic, political and for the distribution of goods. It represents one of the primary challenges facing humanity in our day.”

Let us all understand that the health benefits of meeting climate goals far outweigh the costs. These benefits include the improvement of environmental and public health.

Some Major Environmental Health Findings, 1967-2015

- 1967 ASBESTOS linked to mesothelioma
- 1972 HERB NEEDLEMAN demonstrates problems with low level lead
- 1975 DES (diethylstilbesterol) linked to cancer
- 1985 2nd HAND SMOKE linked to cancer
- 1989 1st Genetically Modified Mouse
- 1993 Harvard 6 CITIES STUDY
- 1994 BRCA 1 (breast cancer gene 1) cloned
- 1995 Prostate Cancer Suppressor Gene Cloned
- 1996 Developmental Neurotoxicity of PCBs
- 1997 Methyl Mercury in Seafood linked to Developmental Delays
- 1999 Aflatoxin causes Liver Cancer
- 2000 Air Pollution linked to All-Cause Mortality
- 2001 Dust Mites Cause Asthma
- 2002 Ozone Causes Asthma
- 2002 Dietary Supplements alter Fetal Epigenome
- 2004 <10ppm Benzene reduces blood cell counts
- 2005 Artificial Light Suppresses melatonin
- 2006 PON1 Metabolizes OP Pesticides
- 2007 Hexavalent Chromium causes Cancer
- 2008 Growing concern for BPA
- 2009 Exposome Sensors Research Takes Off
- 2009 Personal Sensors for Toxicants
- 2010 Climate Change causes Human Health Effects
- 2010 Deepwater Horizon Oil Spill and Environmental Disaster Research
- 2015 Brominated Flame Retardants cause cancer in rodents
- 2015 Cell and Tissue Epigenome Mapped

DU CONCEPT AU PROGRAMME

L'exposome : un programme pour la prochaine décennie

Robert BAROUKI, Xavier COUMOU

Université Paris Cité, Inserm UMR-S 1124, Paris, Service de Biochimie Métabolomique et Protéomique, Hôpital Necker Enfants malades, Paris

Résumé

L'exposome représente l'ensemble des expositions qui peuvent influencer la santé humaine tout au long de la vie. Il comprend les expositions chimiques, physiques et biologiques extérieures, le contexte psychologique et social et les régulations du milieu intérieur. Ce nouveau concept englobe en réalité l'ensemble des facteurs de risque d'origine non génétique. À l'image du programme génome, il est proposé ici de lancer un programme exposome pour la décennie à venir. Il s'agit de renforcer les infrastructures analytiques, numériques, expérimentales (dont toxicologiques) et épidémiologiques nécessaires à la caractérisation de l'exposome. Il s'agit aussi d'intégrer les changements globaux (climat, perte de biodiversité, contaminations globales chimiques et plastiques) dans le champ de l'exposome et de développer des travaux plus focalisés et indispensables. L'étude de l'exposome implique une analyse intégrée des différents stress en tenant compte des effets à long terme et potentiellement multigénérationnels. Elle sera grandement facilitée par les progrès remarquables de l'épigénétique. Ce concept, à présent inscrit dans la loi santé, devrait avoir différents impacts en santé publique ; il permet une approche plus précise de la prévention y compris au niveau individuel, et devrait modifier les principes de la réglementation actuellement fondée sur une sectorisation par source ou par facteur de stress (air, eau, bruit, substances prises individuellement, etc.), et plus généralement susciter le développement de recherches multidisciplinaires et impacter ainsi nos approches pédagogiques.

Mots-clés : environnement, santé, prévention, biomarqueurs, médecine systémique

Abstract**The exposome: a programme for the next decade**

The exposome represents the set of exposures that can impact human health throughout the life time. It includes external chemical, physical and biological exposures, the psychological and social context and the regulations of the internal environment. This new concept actually embraces all risk factors of non-genetic origin. In the same way as the Genome program, it is proposed here to launch an Exposome program for the coming decade. The aim is to strengthen the analytical, numerical, experimental (including toxicological) and epidemiological infrastructures required to characterize the exposome. In addition to that, we need to integrate global changes (climate, loss of biodiversity, global chemical and plastic contamination) into the field of the exposome and to develop more focused and essential research. The study of the exposome implies an integrated analysis of different stress factors, taking into account long-term and potentially multigenerational effects. This will be greatly facilitated by the remarkable progress in epigenetics. This concept, which is now included in the French health law, should have various impacts on public health; it allows for a more precise approach to prevention, including at the individual level, and should modify the principles of regulation currently based on a sectorization by source or by stress factor (air, water, noise, substances taken individually, and so on), and, more generally, encourage the development of multidisciplinary research and thus have an impact on our educational approaches.

Keywords: Environment, Health, Prevention, Biomarkers, Systems Medicine

La naissance d'un nouveau concept : l'exposome

Lorsque Chris Wild, directeur du Centre international de recherche sur le cancer introduit le concept d'exposome en 2005, il ne s'attendait sans doute pas au succès que ce concept allait connaître et sans doute n'envisageait-il pas que ce terme puisse rentrer dans l'article premier de la loi de santé française en 2016. D'ailleurs, plusieurs années passèrent sans que cette idée ne soit reprise par le monde de la recherche¹. Au bout de quelques années, les instances de recherche américaines et européennes s'y sont intéressées, d'autres auteurs se sont emparés du concept et l'ont enrichi, des appels à projets de recherche ont été lancés de part et d'autre de l'Atlantique². Cet engouement peut paraître surprenant parce qu'il ne s'agit pas d'une nouvelle technologie révolutionnaire, ni d'un champ disciplinaire nouveau. Il s'agit en réalité d'un concept unificateur qui trace une feuille de route tout en s'appuyant sur des avancées techniques.

L'exposome correspond à l'ensemble des expositions subies par un individu ou une population durant sa vie entière. Ce concept embrasse une vision réellement multidimensionnelle de la relation entre environnement et santé. D'abord, il met en valeur le rôle de l'environnement comme complément du génome et comme déterminant du bien-être et de la santé de l'homme et notamment les expositions de nature chimique, physique ou biologique. Mais il va bien au-delà puisqu'il englobe aussi le contexte psychologique et socio-économique. Ainsi, l'environnement est vu à la fois sous ses angles physiques et psycho-sociaux. De plus, ce concept introduit une autre dimension, celle du temps, puisqu'il insiste sur l'importance d'évaluer les expositions tout au long de la vie, dès la conception.

Des contributions supplémentaires et importantes ont suivi celle de Wild, précisant de manière plus concrète à quoi pourrait correspondre l'exposome, et reflétant différentes perspectives correspondant à celles des auteurs. Buck Louis avec sa vision épidémiologique a souligné l'importance des facteurs régissant les expositions des communautés, notamment leurs modes de vie³, tandis que Rappaport et Smith se sont concentrés sur l'exposome chimique interne, composé de xénobiotiques et de leurs métabolites propres, de métabolites endogènes, de métabolites microbiens et de leurs dérivés et de composés alimentaires qui subissent eux-aussi des transformations au sein des organismes⁴. Suivant une perspective plus toxicologique, Miller et Jones ont défini l'exposome comme incluant toutes les influences environnementales ainsi que les réponses biologiques associées⁵. D'autres auteurs ont présenté l'exposome sous l'angle de grands modèles numériques d'exposition aux multiples facteurs

¹ Wild CP. Complementing the genome with an "exposome": the outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.* 14, 2005: 1847-50.

² Rappaport SM, Smith MT. Epidemiology. Environment and disease risks. *Science*, 330, 2010, 460-1; Dennis KK *et al.* The Importance of the Biological Impact of Exposure to the Concept of the Exposome. *Environ. Health Perspect*, 124 (2016) 1504-10.

³ Buck Louis GM, Smarr MM, Patel CJ. The Exposome Research Paradigm: an Opportunity to Understand the Environmental Basis for Human Health and Disease. *Curr. Environ. Health Rep*, 4, 2017: 89-98.

⁴ Athersuch TJ, Keun HC, Metabolic profiling in human exposome studies. *Mutagenesis*, 2015, gev060 ; Rappaport SM, Redefining environmental exposure for disease etiology. *NPJ Syst. Biol. Appl*, 4, 2018, 30 ; Rappaport SM *et al.* The blood exposome and its role in discovering causes of disease. *Environ. Health Perspect*, 122, 2014, 769-74.

⁵ Miller GW, Jones DP. The nature of nurture: refining the definition of the exposome. *Toxicol. Sci. Off. J. Soc. Toxicol.* 137, 2014: 1-2; Niedzwiecki MM *et al.* The Exposome: Molecules to Populations. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 59, 2019: 107-27.

environnementaux⁶. L'« éco-exposome » a été défini comme les influences bidirectionnelles entre les écosystèmes (dans toutes leurs diversités) et l'exposition humaine⁷, mais d'autres définitions de l'éco-exposome focalisées sur les espèces vivantes dans les écosystèmes ont aussi été proposées⁸. Plus récemment, Vermeulen et al. ont préconisé la caractérisation de l'exposome à une échelle similaire à celle du génome, afin de répondre aux défis de santé auxquels sont confrontées cette génération et les générations futures⁹. De même, pour éviter des confusions dans les termes, Price et coll proposent de limiter la définition de l'exposomique à la description de l'ensemble des expositions, et proposent l'exposomique fonctionnelle comme correspondant aux impacts biologiques de l'exposome en s'inspirant de la définition de la génomique fonctionnelle par rapport à la génomique¹⁰. Ce foisonnement de contributions reflète à la fois le succès de ce concept mais aussi son caractère assez flou et le manque de connaissances dans ce domaine. À titre d'illustration, si on ne considère que les expositions aux substances chimiques, on se rend compte que sur les quelques dizaines de milliers de produits chimiques sur le marché, nous n'avons de bonnes connaissances que sur quelques centaines d'entre elles¹¹.

Pour un programme Exposome

Si l'on considère que notre bien-être et notre santé dépendent de notre génome et de notre exposome, il devient essentiel de pouvoir connaître l'exposome au même titre que le génome. Or nous en sommes bien loin, hélas ! Il nous semble donc que la prochaine décennie devrait être celle où l'exposome sera analysé en détail et ainsi mieux compris. Nous appelons donc à un véritable Programme Exposome pour protéger la santé humaine et celle des écosystèmes. De notre point de vue, voici ce que ce programme pourrait avoir comme contours.

Construire et soutenir des infrastructures durables

Pour assurer l'efficacité et la durabilité d'un programme de recherche, il est nécessaire de construire des infrastructures aux échelles européenne et nationale. Ces infrastructures doivent répondre à de nombreux besoins : une caractérisation analytique à large spectre de l'exposome chimique dans des matrices humaines (ex : urines, fèces, cheveux) mais aussi environnementales qui permettra aussi d'évaluer plus précisément l'évolution des concentrations de polluants dans les différents compartiments de l'organisme au cours du temps ; une capacité d'analyse de grands jeux de données permettant la caractérisation des expositions et de leurs impacts ; une capacité d'analyse toxicologique à grande échelle permettant de mieux prédire les impacts d'expositions mal connues ; des cohortes de grande taille permettant de bien caractériser l'exposome et de détecter des événements sanitaires relativement rares. Certaines de ces infrastructures sont déjà en constitution, notamment l'ESFRI¹²

⁶ Sarigiannis DA. Assessing the impact of hazardous waste on children's health: The exposome paradigm. *Environ. Res.* 158, 2017: 531-41.

⁷ Committee on Human and Environmental Exposure Science in the 21st Century, Board on Environmental Studies and Toxicology, Division on Earth and Life Studies, National Research Council, Exposure Science in the 21st Century: A Vision and a Strategy, National Academies Press (US), Washington (DC), 2012. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK206806/> ; Escher BI *et al.* From the exposome to mechanistic understanding of chemical-induced adverse effects. *Environ. Int.* 99, 2017: 97-106

⁸ Scholz S *et al.* The Eco-Exposome concept: Supporting an Integrated Assessment of Mixtures of Environmental Chemicals. *Environ. Toxicol. Chem.* 2021: etc.5242.

⁹ Vermeulen R *et al.* The exposome and health: Where chemistry meets biology. *Science*, 367, 2020: 392-96.

¹⁰ Price E *et al.* Merging the exposome in an integrated framework for "omic" sciences. 2021: <https://doi.org/10.5281/ZENODO.5363305>.

¹¹ EU Chemical Strategy for Sustainability: <https://ec.europa.eu/environment/pdf/chemicals/2020/10/Strategy.pdf>

¹² European Strategy Forum on Research Infrastructures

européenne EIRENE¹³ et France Exposome (porté par plusieurs instituts ou universités dont l'IRSET¹⁴ à Rennes et le LABRECA¹⁵ à Nantes) pour l'étude de l'exposome chimique. Par ailleurs, des clusters européens comme le cluster des programmes exposome européens EHEN¹⁶ et le Partenariat pour l'évaluation des risques chimiques (PARC) pourront répondre en partie à ces besoins. D'autres infrastructures européennes peuvent aussi contribuer. Il semble cependant nécessaire qu'un programme Exposome identifie les contributions venant des infrastructures existantes ou en gestation et, en pointant les manques, propose la création de nouvelles infrastructures.

Intégrer les changements globaux dans le cadre de l'exposome

Il est ahurissant de voir que les communautés scientifiques qui s'intéressent à la crise climatique, à la biodiversité et celles qui s'intéressent à l'exposome sont assez distinctes. Or ce que ces changements globaux vont apporter, ce sont principalement des modifications des expositions (chaleur, pollution, maladies à vecteurs, pollens, zoonoses¹⁷, etc.) ; par exemple, le changement climatique influencera la propagation des zoonoses et la vulnérabilité des populations vis à vis des produits chimiques. Il est donc impératif que la vision de l'exposome des années à venir englobe ces changements globaux et les intègre avec les facteurs actuellement étudiés par les chercheurs du champ environnement et santé. On entre ainsi dans une vision planétaire du champ environnement santé telle qu'elle a été définie dans la déclaration d'Helsinki¹⁸.

Développer des objectifs scientifiques précis

Le champ de l'exposome souffre à présent du développement insuffisant de différents champs thématiques ou méthodologiques qui lui sont pourtant essentiels. Nous citerons ici ceux qui nous semblent les plus importants pour la prochaine décennie.

Renforcer les liens entre expologie, épidémiologie et toxicologie. Ces liens existent déjà mais devraient se développer de manière considérable. En effet, ils permettront d'agréger les voies d'exposition aux facteurs environnementaux à partir de sources multiples et les voies biologiques menant à un phénomène toxique. Cette intégration de plusieurs champs disciplinaires est susceptible d'améliorer les liens de causalité et de soutenir ainsi la décision publique.

Promouvoir la bioinformatique. S'il est nécessaire que la toxicologie expérimentale se focalise de plus en plus sur des méthodes alternatives à l'expérimentation animale, il ne sera possible d'avancer rapidement dans la prédiction des impacts des dizaines de milliers de substances chimiques (et d'autres « stressseurs » environnementaux) sans un développement de méthodes de bioinformatique et de l'intelligence artificielle tant du point de vue de la réactivité chimique que des mécanismes d'action biologiques. Ces approches sont susceptibles d'améliorer considérablement la prédictivité à de multiples échelles. Elles seront aussi essentielles pour caractériser les effets des mélanges de substances les plus pertinents et d'en prédire les effets néfastes.

Comprendre la dimension temporelle et les effets des co-expositions. Le défi le plus important que confronte le champ environnement et santé est la compréhension des effets à long terme et l'impact des co-expositions. Concernant les effets des co-expositions (ou effets cocktails), les approches bio-informatiques (décrites ci-dessus) et biostatistiques seront d'une aide considérable pour les caractériser et prédire leurs impacts toxiques. Concernant les effets à long terme, ils ont des profils

¹³ Environmental Exposure Assessment Research Infrastructure

¹⁴ Institut de recherche en santé, environnement et travail

¹⁵ LABORatoire d'Étude des Résidus et Contaminants dans les Aliments

¹⁶ European Human Exposome Network

¹⁷ Une zoonose est une maladie infectieuse qui passe de l'animal à l'homme

¹⁸ Halonen JJ *et al.* The Helsinki Declaration 2020: Europe that protects. *Lancet Planet. Health*, 4, 2020: e503-5.

divers et des mécanismes distincts : dans certains cas, ils nécessitent la répétition des expositions (tabagisme), dans d'autres ils sont liés à la persistance des substances toxiques dans l'organisme (dioxines), enfin, le profil qui soulève le plus d'intérêt ces derniers temps est celui d'une toxicité différée selon lequel une exposition de courte durée pendant une période de vulnérabilité (période fœtale) conduit à une modification de la programmation telle qu'elle se traduit par une augmentation du risque de pathologie bien plus tard dans la vie de l'organisme, voire dans celle de sa descendance. Une grande ambition des spécialistes de l'exposome est de mieux comprendre les mécanismes à la base de ce dernier profil que l'on voit pour des expositions aux perturbateurs endocriniens, aux déséquilibres nutritionnels ou aux stress de tout genre.

Développer l'épigénotoxicité. L'épigénétique est la science qui étudie les modifications d'expression des gènes héréditaires d'une cellule mère à une cellule fille, sans altération de leur séquence, à la différence de la génétique. Les régulations de l'épigénome (méthylation de l'ADN, modifications des histones, ARN de petite taille) sont fortement influencés par divers stress de l'exposome (du produit chimique au stress nutritionnel) et fournissent des mécanismes probables pour expliquer les effets de la programmation à long terme¹⁹. En effet, les modifications de l'épigénome sont héréditaires d'une cellule à une autre et relativement stables dans le temps (bien que potentiellement réversibles en fonction de l'environnement). Elles pourraient expliquer les effets de programmation décrites ci-dessus. Ces régulations sont essentielles parce qu'elles fournissent non seulement un mécanisme des effets à long terme (éventuellement transgénérationnels) mais aussi des biomarqueurs reflétant une exposition et pouvant dans certains cas en prédire les impacts. Des recherches intensives dans ce domaine devraient nous permettre de confirmer ou pas les promesses de l'épigénétique, et dans le premier cas, fournir des tests simples et prédictifs.

S'ouvrir à la médecine clinique. De même que la génomique est devenue un élément essentiel de la médecine clinique, on peut penser que l'exposomique aura le même sort. Intégrer l'exposome dans la pratique clinique est possible si les arguments en faveur de son impact pathologique sont renforcés et si l'éducation du personnel soignant accompagne ce développement. Cette intrusion de l'exposome se fera sans doute en premier dans la médecine du travail (exposome professionnel) déjà sensibilisée à l'impact des stress sociaux et chimiques, et progressivement dans les champs de la maternité et de la reproduction, de la néonatalogie et de la pédiatrie et dans des spécialités comme la pneumologie. Elle devrait s'étendre à l'ensemble des spécialités. Il est vrai qu'une telle pénétration a déjà eu lieu de manière ponctuelle, mais l'objectif est de favoriser sa généralisation et sa systématisation.

Explorer la traduction biologique des facteurs psycho-sociaux. Dès ses premières définitions, l'exposome a intégré les expositions de nature sociales et psychologiques. On pourrait même penser que les inégalités sociales constituent le socle sur lequel des inégalités d'exposition environnementale vont se greffer et conduire à ce qui est communément appelé l'injustice environnementale (Vineis et Barouki, soumis). L'objectif à présent est de préciser et mieux comprendre les impacts sociaux et psychologiques et comment ils s'intègrent et interagissent avec d'autres expositions. Cela passe entre autres par la traduction en termes de voies biologiques des impacts des expositions de nature sociale et psychologiques et l'exposome fournit un cadre adéquat dans cet objectif.

Servir la santé publique et la réglementation

Le concept d'exposome aura des impacts importants en santé publique et devrait améliorer la prévention et la précaution en les rendant plus précises et plus robustes. Certains impacts seront de long terme mais d'ores et déjà nous pouvons dégager les conséquences suivantes.

¹⁹ Barouki R *et al.* Epigenetics as a mechanism linking developmental exposures to long-term toxicity. *Environ. Int.* 114, 2018: 77-86.

Sur le plan de la réglementation, la prise en compte des mélanges des substances chimiques doit être envisagée. D'ores et déjà, nous savons que pour les substances ayant le même mode d'action, l'addition des doses avec des facteurs d'équivalence est l'approche la plus raisonnable. La possibilité de rajouter un facteur supplémentaire de correction dans le calcul des valeurs limites sanitaires (MAF pour Mixture Assessment Factor) est à envisager aussi²⁰. D'autres approches pourront aussi être étudiées. Un autre aspect qui peut intéresser la réglementation est la prise en compte des populations vulnérables dans les décisions sanitaires ainsi que l'intégration des données toxicologiques et des données nutritionnelles.

Les consommateurs doivent être aidés dans leur choix des produits ou aliments achetés. Pour cela un score similaire au nutriscore doit être envisagé pour tenir compte soit de l'exposome de manière large (exposcore) soit de la toxicité des substances chimiques (toxiscore). La mise en pratique de ces scores peut se faire par étapes en fonction des données scientifiques et des études de réalisation qui devraient démarrer rapidement. Par rapport au toxiscore, l'exposcore intégrerait les impacts toxiques et les coûts environnementaux (ex : empreintes carbone ou plastiques) et pourrait éventuellement tenir compte du nutriscore pour les aliments. Ces différentes options doivent faire l'objet d'études de réalisation.

La communication des risques environnementaux peut encore s'améliorer. Pour l'exposome, cette communication devrait prendre en compte l'ensemble des bienfaits et risques d'un aliment ou un produit de consommation. Il est en effet déroutant pour le grand public d'entendre des recommandations qui peuvent paraître contradictoires (recommandation de 5 fruits et légumes par jour et risques des pesticides). Cela souligne les besoins de faire dialoguer science et société par exemple au travers des sciences participatives qui peuvent contribuer à une meilleure information du public. La science de la communication et de la médiation scientifique est particulièrement utile dans le champ environnement et santé.

²⁰ Drakvik E *et al.* Statement on advancing the assessment of chemical mixtures and their risks for human health and the environment. *Environ. Int.*, 134, 2020: 105267.

Comité pour l'histoire de l'Inserm

Inserm

Bureau 1446

101, rue de Tolbiac, 75654, Paris Cedex 13

Plus d'information sur www.inserm.fr

Contactez-nous en écrivant au secrétariat
scientifique : celine.paillette@ext.inserm.fr