

Homologation des pesticides

L'industrie écrit ses propres règles.

Rapport de recherche rédigé par Pesticide Action Network Europe.



Auteur : Hans Muilerman, Bruxelles,
Février 2018. Pesticide Action Network Europe, Bruxelles - Générations Futures, Paris

Sommaire

Sommaire	1
Résumé	2
Chapitre 1. Introduction.....	4
Chapitre 2. Méthodes.	7
Chapitre 3. Analyse.....	9
3.0 Sélection des méthodes d'évaluation des risques.	9
3.1. Pertinence pour les humains.....	9
3.2. Marge d'exposition / seuils.	14
3.3. Rétablissement d'organismes non ciblés.	16
3.4. Données de contrôle historiques	19
3.5. Extension à une génération des tests sur la reprotoxicité.....	22
3.6. Métabolites pertinents.....	24
3.7 Test de toxicité sur les abeilles.	28
3.8. Micro/mésocosme pour l'évaluation des risques aquatiques.	30
3.9 Seuil de préoccupation toxicologique (TTC).....	34
3.10. Évaluation probabiliste des risques liés aux résidus de pesticides dans l'alimentation.	37
3.11. Équivalence en substance (sûreté des OGM).....	39
3.12. Adverse Outcome Pathway.	40
Résumé de l'analyse, première partie.	42
Résumé de l'analyse, seconde partie.....	43
Chapitre 4. Conclusions	44
Chapitre 5. Nos recommandations.	44

Résumé.

Les études menées par Pesticide Action Network révèlent que, **pour 92% (11 sur 12) des méthodes européennes d'évaluation des risques liés aux pesticides examinées, c'était l'industrie qui concevait et/ou encourageait leur réglementation.**

L'industrie écrit ses propres règles. Il s'agit là d'un conflit d'intérêts majeur. Les cas portent sur les critères et les méthodes d'évaluation des risques permettant d'intégrer les dispositions du

Règlement 1107/2009 sur les pesticides à la prise de décisions en matière de pesticides individuels. **Dans la plupart des cas, l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) a rédigé les lignes directrices sur l'utilisation de ces critères et méthodes.** Ces méthodes sont notamment utilisées pour écarter les tumeurs observées lors de l'évaluation de la toxicité des pesticides sur les animaux, autoriser la présence de pesticides cancérigènes dans nos aliments, qualifier d'insignifiants les métabolites de pesticides polluants présents dans nos eaux souterraines, permettre de tuer 50% des insectes à chaque pulvérisation, définir des niveaux de « sécurité » pour les pesticides nocifs sans aucun fondement expérimental.

L'industrie, menée par le groupe de pression industriel International Life Sciences Institute (ILSI), a développé au cours des quinze dernières années les méthodes lui convenant dans une série de réunions à huis clos avec les employés de l'industrie et quelques professeurs d'université qui partageaient généralement leur point de vue. Il s'agissait ensuite de faire entrer les alliés de l'industrie au sein des panels d'experts qui rédigeaient des opinions sur les méthodes, comme les panels de l'EFSA, du Programme international sur la sécurité des substances chimiques/de l'Organisation mondiale de la santé (IPCS/OMS) et de la Réunion conjointe FAO/OMS sur les résidus de pesticides (JMPS), entre autres agences.

Pour 75% (9 sur 12) des méthodes d'évaluation des risques étudiées par Pesticide Action Network, les experts proches de l'industrie ont réussi à siéger au sein des panels européens et mondiaux ayant développé ces méthodes. Généralement, lorsque les implications des opinions sur les méthodes étaient de taille, seule une poignée des experts présents dans les groupes participait à leur rédaction. **Rares étaient les experts qui réalisaient des travaux scientifiques expérimentaux.** En tout

état de cause, la rédaction des opinions sur les méthodes d'évaluation des risques au sein des panels n'a pas grand-chose de scientifique. **L'« avis des experts » constitue la pratique dominante,**



**92% DES METHODES
EUROPEENNES SERVANT A
L'EVALUATION DES PESTICIDES
SONT CONÇUES OU
ENCOURAGEES PAR L'INDUSTRIE
ELLE-MEME !**

Analyse PAN Europe



**DANS 75% DES PANELS
EUROPEENS ET MONDIAUX
STATUANT SUR LES METHODES
EUROPEENNES SERVANT A
L'EVALUATION DES PESTICIDES
ONT TROUVE DES EXPERTS
PROCHES DE L'INDUSTRIE !**

Analyse PAN Europe

mais ne représente en réalité que l'avis et le « sentiment » des personnes présentes dans la salle. Les sociétés scientifiques regroupant les centaines de milliers de scientifiques qui, partout dans le monde, prennent part à la recherche, ne sont pas impliquées et n'ont pas été sollicitées pour évaluer en tant que pairs ces méthodes d'évaluation des risques, comme le veut la procédure normale pour les travaux scientifiques. **Aucune des méthodes étudiées par Pesticide Action Network (0% soit 0 sur 12) n'a été évaluée par des chercheurs indépendants.**

Puisqu'en ce début de siècle la plupart des agences ne disposaient d'aucune politique solide en matière de conflits d'intérêts, les experts favorables aux positions de l'industrie ont dominé nombre de panels. **Dans le cas du Seuil de préoccupation toxicologique (TTC, une méthode visant à définir des niveaux de sécurité pour les pesticides), jusqu'à 77% (10 sur 13) des experts du groupe de travail de l'EFSA étaient liés à l'industrie et avaient déjà encouragé l'utilisation de cette méthode par le passé.**

L'autorité alimentaire européenne, l'EFSA, est connue pour ses liens étroits avec l'industrie. **Pour 50% (6 sur 12) des méthodes étudiées par Pesticide Action Network, l'EFSA et d'autres agences avaient organisé des réunions sur la conception des méthodes faisant intervenir exclusivement les représentants de l'industrie, les autres acteurs ayant été laissés de côté.**

L'industrie s'est inspirée principalement des États-Unis, où les citoyens ne sont pas protégés par le principe de précaution et où la charge de la preuve sur les effets nocifs des pesticides repose largement sur le public. Un système complètement différent de celui de l'Europe, donc. Pourtant, **67% (8 sur 12) des méthodes étudiées par Pesticide Action Network laissaient deviner une origine américaine.** Il ne fait aucun doute que la méthode américaine d'évaluation des risques gagne de façon détournée le système européen.

Les 12 méthodes étudiées ici ont toutes pour objectif de diminuer le niveau de protection du public et de permettre l'autorisation de pesticides potentiellement nocifs. En outre, les méthodes adoptées sont même utilisées à tort dans la pratique. Il a été constaté que **92% (11 sur 12) des méthodes étudiées par Pesticide Action Network étaient utilisées abusivement dans le cadre de l'approbation par l'UE des pesticides.**

De l'avis de Pesticide Action Network et de Générations Futures, il est nécessaire de revoir entièrement les méthodes d'évaluation des risques de l'UE. Pour cela, il faudrait faire appel à des scientifiques complètement indépendants menant des travaux expérimentaux de manière quotidienne, afin d'utiliser les dernières connaissances scientifiques pour protéger le public.

Chapitre 1. Introduction.

L'évaluation des risques liés aux substances chimiques et les prises de décision en Europe doivent se faire sur la base de connaissances scientifiques et techniques actuelles¹. Cette règle vaut en particulier lorsque la Commission européenne met en œuvre les règlements européens lors de prises de décisions finales, comme l'approbation des pesticides.

Les meilleures connaissances scientifiques disponibles devraient servir à protéger les citoyens européens ainsi que l'environnement contre les dommages pouvant être occasionnés par les substances chimiques. C'est ce que prévoit la législation européenne et ce que les gens attendent des législateurs et, partant, ce que sur quoi la Commission européenne devrait légiférer. **Néanmoins, plusieurs méthodes d'évaluation des risques (l'évaluation des risques des pesticides et des OGM², le seuil de préoccupation toxicologique³), le critère et les méthodes (les tests) utilisés pour parvenir à une décision, ont montré que la science peut être déformée.**

Des groupes de pression industriels et des experts proches de l'industrie ont réussi à imposer leurs vues sur la question de l'évaluation européenne des risques alimentaires.

Les groupes de pression industriels, tels que l'Institut des sciences de la santé et de l'environnement (International Life Sciences Institute, ILSI) et ECETOC (centre européen de l'écotoxicologie et de la toxicologie

des substances chimiques), ainsi que les experts proches de l'industrie ont réussi à imposer leurs vues sur la question de l'évaluation européenne des risques alimentaires. **Ces vues servant généralement les intérêts de l'industrie, les opinions et directives européennes les reprenant seront inévitablement « biaisées » et ne garantiront pas le haut niveau de protection des humains, des animaux et de l'environnement imposé par la législation européenne.** Pour autant, il est impossible de savoir dans quelle mesure la réglementation reprend les idées de l'industrie. **L'Europe manque d'un système scientifique indépendant qui contrerait cette influence que l'industrie exerce sur elle de façon tout à fait inacceptable et cette influence doit être rendue transparente de toute urgence.** Avec cette analyse, Pesticide Action Network cherche à montrer à quel point l'industrie peut ainsi mettre en avant ses intérêts dans la mise en œuvre de la législation européenne, domaine crucial s'il en est, à l'aide d'un échantillon des méthodes d'évaluation des risques qui abaissent le niveau de protection des citoyens, des animaux et de l'environnement et ses écosystèmes en Europe.

La DG SANTE, le service de la Commission européenne relatif à la santé, a affirmé à plusieurs reprises que la politique européenne en matière pesticides était fondée sur la science⁴. Ce « mantra », toutefois, ne repose généralement pas sur des faits et le but visé semble être principalement de donner une aura positive à la politique de la DG SANTE.

L'autorité alimentaire EFSA, créée en 2003, a un rôle clé à jouer dans la définition des bases scientifiques justifiant les décisions prises. Le rôle de l'EFSA est de valider en dernier ressort les données scientifiques utilisées dans la procédure d'approbation des pesticides. D'après les principes à la base de la création de l'EFSA contenus dans la réglementation (177/2002 ; art. 6.2⁵), « l'évaluation des risques [par l'EFSA] reposera sur les preuves scientifiques disponibles

¹Règlement (CE) n° 1107/2009, art. 4, Une substance active est approuvée conformément à l'annexe II s'il est prévisible, eu égard à l'état actuel des connaissances scientifiques et techniques, que, compte tenu des critères d'approbation énoncés aux points 2 et 3 de cette annexe, ... satisfont aux conditions prévues aux paragraphes 2 et

² <http://earthopensource.org/earth-open-source-reports/gmo-myths-and-truths-2nd-edition/>

³PAN E report on TTC

⁴https://ec.europa.eu/commission/2014-2019/andriukaitis/announcements/presentation-commission-proposals-endocrine-disruptors-environment-committee-brussels-16-june-2016_en

⁵Règlement (CE) n° 178/2002 du Parlement européen et du Conseil du 28 janvier 2002

et sera réalisée de manière **indépendante, objective et transparente** ». Malgré l'utilisation des termes « *indépendante, objective et transparente* », on peut douter que l'EFSA soit véritablement indépendante et objective⁶. **L'EFSA a même été condamnée à plusieurs reprises par le Médiateur européen pour mauvaise administration sur ces motifs 7,8**. Avant tout, **les conclusions scientifiques de l'EFSA se fondent presque exclusivement sur des études financées et bien souvent réalisées par l'industrie elle-même sur ses propres produits. Les données produites résultent de conflits d'intérêts indéniables, tandis que les travaux universitaires indépendants pouvant jouer un rôle de contrôle et équilibrer la donne sont rarement pris en compte par l'EFSA 9**. Le fondement expérimental de l'évaluation des risques est donc contestable.

D'après la réglementation, l'évaluation des risques par l'EFSA doit être réalisée de manière indépendante, objective et transparente. Mais dans les faits qu'en est-il ?

Les travaux scientifiques universitaires ne sont pas les seuls à être ignorés. **Les chercheurs du monde universitaire sont eux aussi minoritaires dans les expertises réalisées par les panels et groupes de travail de l'EFSA¹⁰**. À cela vient s'ajouter le fait que **plusieurs experts faisant partie des panels de l'EFSA ont des conflits d'intérêts financiers**. L'EFSA, lors de ses huit premières années d'existence, s'est montrée très réticente à l'idée d'adopter une politique en matière de conflits d'intérêts et le Parlement européen a dû bloquer le budget de l'EFSA¹¹ un certain temps pour qu'elle se résolve à le faire. Après que, en 2012, les experts dont les conflits d'intérêts étaient les plus flagrants ont été écartés des panels et des groupes de travail, **un grand nombre d'experts dont l'intégrité était contestable ont été maintenus en place et sont encore présents aujourd'hui¹²**. Selon une étude menée par la journaliste française Stéphane Horel¹³, plus de la moitié des experts présents au sein des panels de l'EFSA ont des liens financiers avec l'industrie, y compris après la mise en œuvre de la nouvelle politique. De plus, **les experts remplacés ne l'ont généralement pas été par des chercheurs dotés de l'expertise dans le domaine mais par des représentants des gouvernements des États membres**. Les experts nationaux peuvent (avoir à) servir les objectifs de la politique de leur pays et sont plus susceptibles d'exercer une pression que d'apporter leur expertise. **Par conséquent, les panels d'experts de l'EFSA sont loin d'être indépendants**.

Les experts au sein des panels et des groupes de travail sont ceux qui ont élaboré les lignes directrices pour les méthodes d'évaluation des risques. **L'EFSA porte une double casquette, celle de rédiger (ou, tout du moins, d'approuver) les lignes directrices concernant les méthodes d'évaluation des risques et, parallèlement, celle d'appliquer ses propres méthodes. Les travaux de l'EFSA ne font l'objet d'aucune évaluation par des scientifiques indépendants agissant en tant que pairs**.

Longtemps, le milieu réglementaire de l'EFSA et le milieu universitaire ont paru hermétiquement séparés et n'ont pas semblé s'intéresser l'un à l'autre. Les chercheurs universitaires considéraient les méthodes d'évaluation des risques comme dépourvues de tout fondement scientifique car elles s'appuyaient sur beaucoup de suppositions et d'éléments de politique (non scientifique). Quant aux législateurs, ils faisaient preuve d'une hostilité générale envers les chercheurs et montraient leurs

⁶<http://www.pan-europe.info/press-releases/2012/11/10-years-efsa-10-years-blind-love-industry>

⁷<http://www.pan-europe.info/press-releases/2014/03/european-ombudsman-condemns-food-authority-efsa-twice-maladministration>

⁸<http://www.pan-europe.info/press-releases/2016/02/commission-found-guilty-maladministration-eu-ombudsman>

⁹ PAN E report Missed and Dismissed

¹⁰ <http://www.pan-europe.info/press-releases/2013/03/efsa%E2%80%99s-opinion-endocrine-disrupting-chemicals-adds-confusion-and-undermines>

¹¹<http://www.corporateeurope.org/blog/european-parliament-cracks-down-efsa>

¹² <http://www.pan-europe.info/press-releases/2012/06/conflicts-interest-still-evident-new-efsa-expert-panels-0>

¹³ <https://corporateeurope.org/pressreleases/2013/10/more-half-experts-eu-food-safety-authority-have-conflicts-interest>

travaux du doigt du fait qu'ils étaient fondés sur une hypothèse ou les assimilaient à un passe-temps¹⁴. Toutefois, **lorsque l'EFSA a commencé à travailler sur les pesticides contenant des perturbateurs endocriniens, la situation a changé et les universitaires, notamment, au niveau mondial, l'Endocrine Society, ont commencé à exprimer leur préoccupation**¹⁵. Cette inquiétude émanant de professionnels dans le domaine a même donné lieu à des échanges hostiles entre les chercheurs et les experts de panels tels que ceux de l'EFSA¹⁶. **En substance, on peut donc avoir l'impression d'être aujourd'hui face à deux types de sciences : les travaux scientifiques issus de la recherche universitaire et les « travaux scientifiques réglementaires » émanant des experts externes siégeant dans les panels de l'EFSA** et au sein d'autres institutions européennes. Un fossé (grandissant) semble séparer les deux parties, pendant que celles-ci se dénigrent chacune l'une l'autre.

Reste donc la question de savoir sur quels types de travaux scientifiques la Commission européenne se fonde pour autoriser les pesticides. Par le passé, **PAN Europe a révélé quelques cas montrant que l'industrie et les groupes de pression industriels ont développé des méthodes d'évaluation des risques et ont tenté de persuader les comités de régulation de les adopter**^{17,18}. Nous aimerions savoir s'il s'agit d'une tendance, d'une « infection » à grande échelle des idées de l'industrie dans l'évaluation européenne des risques en matière de pesticides.

Est-ce que les idées de l'industrie influencent fortement ou non l'évaluation des risques des pesticides à l'échelle de l'UE ? C'est à cette question que tente de répondre ce rapport.

Influencer les lignes directrices sur les méthodes d'évaluation est évidemment une façon très efficace d'exercer une pression. Seule une poignée de sociétés chimiques en tire profit, au détriment des millions de citoyens européens et

de l'environnement, qui sont exposés à un risque sanitaire. **Avec ce rapport, PAN Europe essaie de déterminer dans quelle mesure l'industrie écrit « ses propres règles »** et de faire la lumière sur les causes profondes et les travaux scientifiques utilisés pour élaborer les lignes directrices sur les méthodes d'évaluation des risques. **Le présent rapport se penchera uniquement sur les méthodes utilisées par EFSA ainsi que, dans une certaine mesure, par le Comité permanent pour prendre ses décisions, de nature plus politique**¹⁹.

¹⁴ PAN report A Poisonous injection

¹⁵Zoeller et al., A path forward in the debate over health impacts of endocrine disrupting chemicals, Environmental Health 2014, 13:118

¹⁶http://www.nature.com/nature/journal/v535/n7612/full/535355c.html?WT.ec_id=NATURE-20160721&spMailingID=51873914&spUserID=MTc5NzY5Nzc4MTM1S0&spJobID=962855827&spReportId=OTYyODU1ODI3S0

¹⁷ PAN E report on TTC

¹⁸ PAN report A Poisonous injection

¹⁹<http://www.pan-europe.info/press-releases/2014/05/new-attack-eu-policy-regarding-endocrine-disruption-health-dg-sanco-prepares>

Chapitre 2. Méthodes.

Les critères utilisés dans les méthodes d'évaluation des risques ont été sélectionnés à partir des avis de l'autorité alimentaire EFSA (évaluation par des pairs²⁰) qui sont vraiment utilisés. Nous avons choisi les critères des méthodes d'évaluation des risques qui tendent à remettre en cause les effets nocifs révélés par les tests de sécurité expérimentale des pesticides (prétendument « faussement positifs ») et tendent à abaisser le niveau de protection des humains et de l'environnement (de hauts niveaux de protection prétendument « irréalistes »).

En ce qui concerne l'évaluation (traditionnelle) des risques, d'aucuns prétendent que des adénomes folliculaires ont été observés dans la thyroïde de rats soumis au test d'un pesticide (par exemple, le Bupirimate) sans qu'ils ne soient considérés pertinents pour les humains²¹. En réalité, **ce critère de « pertinence pour les humains » enfreint les règles d'évaluation des risques et son application mériterait d'être examinée plus en détail.** Une autre étude, évaluée par l'EFSA, analyse le risque que le pesticide Phosmet provoque le cancer du foie et ignore finalement toutes les informations faisant état de tumeurs hépatiques en raison des « données historiques de contrôle²² ». Là encore, l'un de ces critères sert à rejeter des résultats positifs. Le pesticide Buprofezin, dont le métabolite est un agent cancérigène génotoxique, en est un autre exemple ; selon la législation européenne, une telle substance chimique devrait clairement être interdite. Néanmoins, l'utilisation d'un autre critère, appelé la « marge d'exposition », est débattue²³ afin d'autoriser le pesticide sur le marché. Ces types de critères sont réunis pour notre échantillon. Ces critères d'évaluation présentent évidemment un fort potentiel pour l'industrie, en ce qu'ils pourraient servir ses intérêts commerciaux et/ou réduire ses coûts. Les méthodes sélectionnées sont des méthodes fréquemment utilisées et qui exercent une influence majeure sur les décisions finales.

La liste des critères ou méthodes d'évaluation rassemblés a été analysée de la façon suivante :

1. Nous avons évalué les opinions relatives aux lignes directrices sur la méthode d'évaluation des risques en question élaborées par l'autorité de sécurité alimentaire EFSA sur la base de leur mérite scientifique et avons cherché toute trace indiquant une éventuelle origine industrielle. Nous nous sommes intéressés aux membres des groupes de travail de l'EFSA qui ont rédigé leur opinion, à leurs conflits d'intérêts potentiels ainsi qu'à leurs publications scientifiques et nous avons examiné des instituts européens similaires comme SCHER pour savoir dans quel contexte les méthodes étaient utilisées.

2. Nous avons effectué une recherche sur Internet et consulté les sites des groupes de pression industriels actifs sur la question des outils d'évaluation des risques, nous avons passé au crible les fonds européens comme FP7 dont bénéficient largement les instituts, y compris ceux de l'industrie, et nous avons évalué les documents auxquels nous avons demandé l'accès.

3. Nous avons lu avec attention la littérature scientifique²⁴ pour la comparer aux opinions de l'EFSA et évaluer les travaux scientifiques dont les auteurs avaient rédigé des opinions sur les méthodes.

Lorsque nous avons analysé les méthodes, nous avons essayé de répondre aux questions suivantes :

- a) Comment peut-on décrire la méthode d'évaluation des risques ?
- b) Qui a développé la méthode d'évaluation des risques ? Peut-on remonter à une origine américaine ?
- c) Comment la méthode a-t-elle été introduite et adoptée dans la réglementation, en Europe et dans le monde ?

²⁰ <http://www.efsa.europa.eu/en/search/site/peer%20review>

²¹ <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/1786>

²² <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/2162>

²³ <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4207>

²⁴ PUBMED and ScienceDirect

- d) Comment la méthode d'évaluation des risques est-elle utilisée aujourd'hui et quelles en sont les conséquences pour la protection des humains et de l'environnement ?
- e) Des chercheurs universitaires ou indépendants ont-ils émis une opinion sur la méthode d'évaluation des risques ?
- f) La méthode d'évaluation des risques est-elle utilisée à tort dans l'application de décisions ?

Chapitre 3. Analyse.

3.0 Sélection des méthodes d'évaluation des risques.

Après avoir lu attentivement une grande partie des opinions de l'EFSA disponibles²⁵, nous avons sélectionné les critères d'évaluation du danger suivants, utilisés dans l'utilisation des risques :

- pertinence pour les humains (il est possible d'affirmer que les effets nocifs sur les animaux ne sont pas pertinents pour les humains) ;
- marge d'exposition (il est possible d'affirmer que l'exposition est négligeable) et seuils de sécurité pour les agents cancérigènes génotoxiques (il est possible d'appliquer un seuil aux substances chimiques qui n'en ont pas, comme les agents cancérigènes) ;
- données de contrôle historiques (il est possible de qualifier la forte incidence du cancer comme non pertinente)
- évaluation des risques sur les abeilles de l'OEPP (il est possible d'ignorer l'exposition chroniques des abeilles) ;
- micro/mésocosmes pour l'évaluation des risques aquatiques (il est possible d'assouplir les normes environnementales) ;
- rétablissement d'organismes non visés (il est possible d'autoriser la destruction massive d'organismes par des pesticides)
- métabolites non pertinentes (il est possible d'autoriser la pollution des eaux souterraines par des métabolites) [les lignes directrices utilisées aujourd'hui²⁶ ont été adoptées politiquement en 2003 puis confirmées par l'EFSA] ;
- extension à une génération des tests de reprotoxicité (il est possible de réduire les coûts des expériences) ; et
- AOP (il est possible d'éviter les coûteux essais sur les animaux).

Ainsi que les méthodes préalablement évaluées par PAN Europe et d'autres ONG :

- seuil de risque toxicologique (il est possible d'éviter les coûteux essais sur les animaux) ;
- évaluation probabiliste des risques des mélanges (il est possible d'affirmer que les effets des mélanges ne sont pas pertinents) ; et
- équivalence substantielle des cultures OGM (il est possible d'approuver les cultures OGM sans réaliser d'essais chroniques).

3.1. Pertinence pour les humains.

a. Comment peut-on décrire la « pertinence pour les humains » ?

Le critère de la pertinence pour les humains, utilisé dans l'évaluation des risques, soulève la question de savoir si des effets nocifs observés sur des animaux sont pertinents pour les humains.

- Étant donné que, pour des raisons éthiques, il est interdit déterminer si un pesticide est sûr en le testant sur des humains, les études sont par défaut réalisées sur des animaux.
- Étant donné que les humains ressemblent au reste des mammifères en raison de l'évolution, on considère que les effets nocifs observés chez les petits mammifères tels que les rongeurs (les rats et les souris) et les lapins, mais aussi, notamment, chez les chiens, sont pertinents

²⁵ <http://www.efsa.europa.eu/en/search/site/peer%20review>

²⁶ http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/approval_active_substances/guidance_documents/active_substances_en.htm hidden under "guidance" and "fate and behaviour": Assessment of the relevance of metabolites in groundwater

pour les humains. Toutefois, les animaux n'étant pas identiques, on ne peut exclure qu'il peut exister des différences entre les essais menés sur les animaux et ceux menés sur les humains, ce qui en fait l'élément central du débat sur l'outil « pertinence pour les humains ».

b. Qui l'a développée ? Peut-on remonter à une origine américaine ?

Pendant des décennies, l'industrie a combattu les preuves montrant l'effet cancérigène de leurs substances chimiques. Elle a cherché à plusieurs reprises à invalider les résultats, souvent en proclamant l'existence d'un niveau d'exposition sûr (seuil), en prétendant que les effets sur les animaux n'étaient pas pertinents pour les humains ou encore en avançant que les études ne respectaient pas les bonnes pratiques de laboratoire ou que les données étaient des « données de contrôle historiques », etc. Que ce soit avec l'industrie de la cigarette²⁷ d'abord,²⁸ ou avec l'industrie de l'amiante²⁹, l'industrie pharmaceutique et l'industrie chimique³⁰ ensuite, nous constatons que toute une série de tactiques a été mise au point afin d'empêcher qu'une substance chimique ne soit interdite sur le marché.

Aux États-Unis, l'idée s'est développée d'associer un « mode d'action » aux discussions sur l'évaluation des risques. Le Programme international sur la sécurité des substances chimiques (PISSC) de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a fait l'objet de tous les efforts afin d'élaborer un cadre visant à mettre en avant, d'abord qualitativement puis quantitativement, les éventuelles différences de mode d'action entre les expériences menées sur les animaux et celles menées sur les humains. En 1998, un atelier d'IPCS a été organisé afin de discuter de cette idée.

Le groupe de pression industriel ILSI (Meek/Syngenta, 2003³¹) a totalement encouragé l'utilisation de la « pertinence pour les humains ». En 2006, il a réussi à le faire adopter par ICPS/OMS³². Cela a été possible car les personnes ayant œuvré au développement de cet outil industriel ont réussi à infiltrer le groupe de travail de l'OMS – avec la couverture d'universitaires ou de représentants des gouvernements (Bette Meek, Alan Boobis³³, Joseph Schlatter) – pour le faire adopter. Ils ne s'en sont pas cachés³⁴ et ont affirmé qu'il s'agissait du « même cadre » (le cadre IPCS/OMS et le cadre ILSI) en s'appuyant sur un certain nombre d'études réalisées par l'industrie (Boobis, Meek, Patton) qui ont progressivement développé l'outil.

c. Comment le critère de la « pertinence pour les humains » a-t-il été introduit et adopté dans la réglementation, en Europe et dans le monde ?

Le critère de la « pertinence pour les humains » a été introduit au sein d'IPCS/OMS entre 1998 et 2006 et son utilisation était majoritairement soutenue par les employés de l'industrie et les experts défendant les intérêts de l'industrie.

Au niveau européen, il a été adopté par le panel de l'EFSA sur les pesticides³⁵.

²⁷ <http://blog.stbsenterprises.com/quit-smoking/tobacco-companies-hide-dangers-of-smoking-for-years/>

²⁸ <http://www.independent.co.uk/voices/at-last-the-tobacco-industry-admits-the-link-it-has-always-denied-1149930.html>

²⁹ <http://www.asbestosnation.org/facts/asbestos-companies-hid-the-danger-for-decades/>

³⁰ The Secret History of the War on Cancer, Davis, Devra, Published by Basic Books, New York, 2007

³¹ Meek, M. E., Bucher, J. R., Cohen, S. M., Dellarco, V., Hill, R. N., Lehman-McKeeman, L. D., Longfellow, D. G., Pastoor, T., Seed, J., and Patton, D. E. 2003. A framework for human relevance analysis of information on carcinogenic modes of action. *Crit. Rev. Toxicol* 33:591–653.

³² Boobis, A. R., Cohen, S. M., Dellarco, V., McGregor, D., Meek, M. E., Vickers, C., Willcocks, D., and Farland, W. 2006. IPCS framework for analyzing the relevance of a cancer mode of action for humans. *Crit. Rev. Toxicol*. 36:781–792.

³³ See background Boobis and Schlatter, PAN report on TTC

³⁴ Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B: Critical Reviews, Re: Guyton, Kathryn Z., Barone, Stanley, Jr., Brown, Rebecca C., Euling, Susan Y., Jinot, Jennifer, Makris, Susan (2008). Mode of Action Frameworks: A Critical Analysis. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*, 11(1): 16–31

³⁵ EFSA. 2006. Opinion of the Scientific Panel on Plant Health, Plant protection products and their Residues on the scientific principles in the assessment and guidance provided in the field of human toxicology between 2003 and 2006. *EFSA J.* 346:1–13.

d. Comment le critère de la « pertinence pour les humains » est-il utilisé aujourd'hui et quelles en sont les conséquences pour la protection des humains et de l'environnement ?

Le critère de la « pertinence pour les humains » est utilisé de manière presque standard par les demandeurs qui se retranchent derrière le manque de pertinence pour les humains lorsque des effets néfastes graves ont été démontrés lors des essais sur les animaux. De même, lorsqu'elle évalue les risques présentés par les pesticides en sa qualité de pair, l'autorité alimentaire EFSA a très souvent recours à la « pertinence pour les humains ». **Par exemple, les effets de l'amtrole sur la thyroïde sont prétendus être non pertinents pour les humains en raison des différences existant**

Lorsqu'il est constaté des effets néfastes pour la santé de certaines molécules, les industriels brandissent l'argument qui consiste à dire que cela n'est pas « pertinent pour les humains » !

entre les organes des humains et ceux des rats³⁶. Il en va de même des tumeurs vésicales provoquées par la bifenthrine³⁷. Au sujet du pesticide 1,3-dichloropropène, l'EFSA affirme³⁸ : « [...] Bien que les résultats indiquent que le 1,3-dichloropropène peut être mutagène, la pertinence de ces résultats quant à la formation de tumeurs chez les mammifères est incertaine compte tenu des fortes concentrations ou doses utilisées... ».

Au sujet du pesticide dichlorvos, l'EFSA déclare³⁹ : « Si l'on suit les grandes lignes de la conclusion donnée dans l'opinion du panel PPR (EFSA-Q-2005-246), il semble plausible d'estimer qu'un seuil peut être fixé pour les tumeurs dans le préestomac de la souris et de supposer que la pertinence pour les humains est faible si l'on ne s'en tient qu'à la structure du préestomac par rapport à celle de l'estomac humain ».

Quant au pesticide éthoprophos, l'EFSA déclare⁴⁰ : « Augmentation de l'incidence des tumeurs des cellules « C » de la thyroïde chez les rats mâles à doses élevées, des polypes utérins et des tumeurs chez les rats femelles. Seuil clair et association avec la toxicité générale. Pertinence limitée pour l'homme ».

L'ensemble de ces opinions émises par l'EFSA ont en commun qu'aucune des allégations de non-pertinence n'est étayée par des preuves expérimentales.

e. Les chercheurs universitaires ou indépendants ont-ils exprimé une opinion au sujet de la « pertinence pour les humains » ?

Une évaluation par des pairs montre toutefois que le cadre OMS/IPCS⁴¹ présente de nombreuses lacunes et n'est tout simplement pas opérationnel. **Nous nous contentons d'utiliser le critère de la « pertinence pour les humains » dans la pratique et en nous reposant largement, pour l'instant, sur de fragiles suppositions et spéculations.**

Les lacunes sont notamment les suivantes :

- L'évaluation repose sur l'opinion des experts (« toute vraisemblance peut raisonnablement être exclue ») et ses conclusions dépendent des connaissances et des opinions des personnes impliquées ; le cadre n'est pas normalisé et les décisions sont subjectives ;
- Le niveau de preuve nécessaire pour pouvoir raisonnablement exclure des résultats (car non pertinents pour les humains) n'est pas précisé (comme le degré de différence quantitative) ;

³⁶ Revised Assessment Report (RAR) for Amitrole, 2012.

³⁷ Draft Assessment Report Bifenthrin, 2008.

³⁸ EFSA Scientific Report (2006) 72, 1-99, Conclusion on the peer review of 1,3-dichloropropene

³⁹ EFSA Scientific Report (2006) 77, 1-43, Conclusion on the peer review of dichlorvos

⁴⁰ EFSA Scientific Report (2006) 66, 1-72, Conclusion on the peer review of ethoprophos

⁴¹ Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B: Critical Reviews Mode of Action Frameworks: A Critical Analysis Kathryn Z. Guyton, Stanley Barone Jr., Rebecca C. Brown, Susan Y. Euling, Jennifer Jinot & Susan Makris.

- Le manque de connaissances sur les causes sous-jacentes des maladies humaines empêche généralement d'avoir recours au critère de la « pertinence pour les humains » et de se fonder sur des données expérimentales ;
- La pertinence pour les humains ne tient pas compte du risque que les effets chimiques viennent s'ajouter aux expositions de fond, ce qui crée une incertitude supplémentaire. Ce fait est complètement omis par IPCS/OMS ;
- Ce critère ignore les modes d'action multiples ainsi que les modes d'action interactifs ; les hypothèses du cadre IPCS/OMS selon lesquelles les modes d'actions s'excluent mutuellement ne trouve aucune justification scientifique ; les personnes chargées de l'évaluation des risques devraient plutôt se fonder sur la biologie des systèmes pour étudier la toxicologie des substances chimiques, la physiologie de la cellule, l'organe et l'organisme ; et
- Une vue plus exhaustive des modes d'action pertinents permettrait de mieux comprendre les résultats négatifs, notamment en fonction des stades de l'exposition, des étapes de développement, du statut de la maladie et du degré (mesuré quantitativement) de vulnérabilité ; le cadre IPCS/OMS de pertinence pour les humains pêche du fait qu'il n'ait qu'un seul objectif. La manière dont la réglementation devrait croiser les modes d'actions avec les autres résultats reste floue.

Un autre scientifique affirme que le critère de la « pertinence pour les humains » a toujours été utilisé par l'industrie pour semer le doute sur les effets observés. Melnick⁴²

écrit : « Parmi les stratégies couramment utilisées pour nier la fiabilité ou la pertinence des données sur les tumeurs pour évaluer le risque sanitaire pour les humains, on retrouve : a) affirmer que les doses/les expositions utilisées dans les études sur les animaux étaient trop élevées pour avoir des effets sur les humains (y compris lorsqu'aucun processus non linéaire n'a été identifié), b) affirmer que les substances chimiques ont induit des changements [« toxiques »] précurseurs essentiels sur les animaux à des « doses élevées » qui n'apparaîtraient pas à des doses moins élevées (même lorsqu'aucun lien de causalité constant entre le « changement précurseur essentiel » et l'apparition de tumeurs n'a été démontrée), c) promouvoir des hypothèses non testées et mécanistiques d'induction de tumeurs chez les animaux, qui sont présentées comme ne se réalisant pas dans le cas des humains, d) affirmer que les tumeurs induites chez des rongeurs ne permettent pas de prédire l'induction de tumeurs chez les humains, e) qualifier certains sièges de tumeurs [par exemple, le préestomac] de non pertinents car ils n'existent pas chez l'humain, ou f) discréditer la conception, la conduite et l'interprétation des études menées en laboratoire qui ont identifié des effets cancérogènes ».

Timotis⁴³ ajoute au sujet de l'OMS/CIRC : « Dès ses débuts, le programme du Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) d'évaluation du risque cancérogène pour l'homme a fait l'objet de fortes pressions, directes ou indirectes, auxquelles il a dû résister pour protéger son indépendance. Les experts internationaux ont été intégrés aux groupes de travail sur les Monographies sur la base de leurs compétences et en veillant à l'absence de conflits d'intérêts. Le CIRC n'a utilisé aucune donnée non publiée ou confidentielle de façon à ce que le lecteur puisse accéder aux données originales et suivre ainsi le raisonnement. La force du programme original réside dans son intégrité scientifique et sa transparence. Depuis 1994, toutefois, le CIRC paraît avoir accordé moins d'importance à la santé publique et à la prévention primaire, et le programme des Monographies semble avoir perdu une part de son indépendance. Les critères d'évaluation du risque cancérogène en lien avec le(s) mécanisme(s) d'action ne sont pas nécessairement utilisés comme prévu initialement, afin d'assurer une meilleure protection de la santé publique. Les tests biologiques montrant des effets cancérogènes ont été balayés par des hypothèses mécanistiques simplement suggérées. Si les tests invalident ces hypothèses ou s'ils ne représentent pas adéquatement les divers degrés de vulnérabilité chez les humains, la santé publique pourrait gravement en pâtir ».

⁴² Ronald L. Melnick, Jerrold M. Ward, James Huff, War on Carcinogens: Industry Disputes Human Relevance of Chemicals Causing Cancer in Laboratory Animals Based on Unproven Hypotheses, Using Kidney Tumors as an Example, International Journal of Occupational and Environmental Health 2013 VOL. 19 NO. 4 255

⁴³ Tomatis L., The IARC monographs program: changing attitudes towards public health, Int J Occup Environ Health. 2002 Apr-Jun;8(2):144-52.

Huff (2002) ⁴⁴ fait part d'observations similaires : « Le premier Volume des Monographies du CIRC a été distribué en 1972 et, pendant 23 ans jusqu'en 1993, sous la direction du docteur Lorenzo Tomatis, 59 Monographies du CIRC ont été achevées. Depuis, à compter du Volume 62: 1995, le programme des Monographies du CIRC semble avoir changé d'orientation, et fait la part belle à l'industrie pour laquelle il fait preuve de plus de partialité, tout en accordant moins d'attention aux questions de santé et de sécurité publiques et au travail ainsi qu'à la prévention primaire. Cette orientation s'explique en partie par un l'enthousiasme mal placé que montrent certains scientifiques à promouvoir prématurément des mécanismes de cancérogénèse chimique ou des modes d'action de substances chimiques provoquant le cancer chez les animaux de laboratoires, tous plus présumés et hypothétiques les uns que les autres. À leur tour, ces spéculations servent à balayer d'un revers de main les résultats expérimentaux permettant de prédire le risque de cancérogénicité chez l'homme. Bien souvent, cette situation naît de l'idée que le(s) mécanisme(s) de cancérogénicité existant chez les animaux ne fonctionnerai(en)t pas chez l'homme. Fin de l'explication ».

Il poursuit en affirmant qu'« au cours de la dernière décennie, l'industrie a exercé une influence grandissante et souvent décisive sur les Séries de Monographies du CIRC : le programme d'évaluation du risque cancérogène pour l'homme du CIRC a constamment déclassé [abaissé l'évaluation du risque de] plus de substances chimiques qu'il n'en a surclassé dans les années 1990 : l'acrylonitrile, l'amirole, l'atrazine, le phtalate de di-2-éthylhexyle (DEHP), l'éthylène thiourée (ETU), la laine de verre, l'isolation [la fibre de verre], le d-limonène, mélamine, la laine de roche, la saccharine et ses sels, la laine de verre et la sulfaméthazine, par exemple. Ces déclassés étaient bien souvent dus à l'affirmation, par le CIRC (ainsi que l'industrie et, bien trop souvent, les agences américaines de réglementation), que les « modes d'action (une furtive métaphore naïve dépourvue de fondement employée à la place de « mécanisme ») n'étaient pertinents que pour les animaux et non pour les humains. De là à parler de « sûr pour les humains », il n'y a qu'un (dangereux) pas. Le cas du DEHP [et celui du 1,3-butadiène] montre[nt] de manière frappante comment la science peut être manipulée et déformée et comment un comportement mécanistique spéculatif peut nuire à l'homme ».

Certains auteurs ⁴⁵ estiment que l'OMS sert parfois de « façade » aux intérêts économiques présents dans certains comités. Selon Huff (2002), les organisations internationales pour la santé devraient reconnaître leurs faiblesses et prendre des mesures pour empêcher que les intérêts économiques et commerciaux ne viennent saper leur crédibilité et entacher leur réputation.

f. Le critère de la « pertinence pour les humains » est-il utilisé à tort dans l'application de décisions ?

Au vu des commentaires formulés par les scientifiques indépendants, il ne fait aucun doute que le critère de la « pertinence pour les humains » est détourné à grande échelle.

Les décisions portant sur la pertinence pour les humains découlent de l'« avis des experts » et le cadre n'est pas normalisé mais subjectif. Le niveau de preuve nécessaire n'est pas précisé. Le manque de connaissances scientifiques sur le développement des maladies humaines exclut en réalité une utilisation large de la « pertinence pour les humains ». **Les effets cumulés et les multiples mécanismes d'action sont tout simplement ignorés.**

Les exemples présentés ci-dessus montrent que les effets observés sont rejetés en raison non pas de faits scientifiques mais de

Conclusions : les effets observés sont rejetés en raison non pas de faits scientifiques mais de suppositions et de spéculations et des diverses convictions personnelles des experts.

⁴⁴ Huff J. IARC monographs, industry influence, and upgrading, downgrading, and under-grading chemicals: a personal point of view. International Agency for Research on Cancer, *Int J Occup Environ Health*, 2002 Jul-Sep;8(3):249-70.

⁴⁵ The manipulation of international scientific organisations, B.I. Castleman et al., editorial, *INT J OCCUP ENVIRON HEALTH*, 1998

suppositions et de spéculations et des diverses convictions personnelles des experts au sein de l'EFSA.

3.2. Marge d'exposition / seuils.

a. Comment peut-on décrire le critère ?

Selon le critère de la « marge d'exposition » (ME), si la marge entre le niveau d'exposition réelle des humains et un certain niveau d'effet ou d'absence d'effet défini lors des tests sur les animaux est suffisamment élevé, l'utilisation de la substance est peu préoccupante et acceptable. Le niveau sanitaire acceptable peut être une dose sans effet toxique (DSET) définie par les études sur les animaux ou une dose repère (par exemple, la dose à laquelle un effet nocif est repéré chez 10% des animaux) ou tout autre niveau « sûr » (probabiliste, par exemple) dérivé. **La ME est liée au concept des niveaux d'exposition sûre pour les humains utilisé même pour les substances chimiques pour lesquelles peu de données sont actuellement disponibles.** Voilà qui ajoute à l'incertitude et implique des calculs contestables. **La ME suppose que des substances chimiques sont toujours présentes, à un seuil « sûr », dans l'organisme, même si ces substances sont cancérigènes et génotoxiques.** La ME est beaucoup utilisée pour empêcher une approche « à risques » de l'évaluation des risques et en proposer une qui convienne à l'industrie.

La « marge d'exposition » est proposée par l'industrie avant tout pour les substances génotoxiques (et cancérigènes) afin d'empêcher leur interdiction imminente, car la législation européenne affirme que les personnes ne devraient en aucun cas être exposées à des substances génotoxiques, étant donné qu'aucun niveau « sûr » ne peut être garanti. L'un des critères utilisés par l'industrie pour contrer cette politique européenne est la « marge d'exposition », une marge par défaut de la nocivité observée de 1000 voire 10 000 par rapport aux résultats expérimentaux. En réalité, ce critère ne sert pas à assurer le haut niveau de protection des humains imposé par la réglementation européenne mais à compromettre la mise en œuvre des politiques européennes. L'adoption de seuils « sûrs » de façon détournée entraînera l'utilisation continue de substances dangereuses.

b. Qui a développé la ME ? Peut-on remonter à une origine américaine ?

L'approche de la ME fait l'objet de discussions depuis longtemps déjà, notamment par l'Agence américaine de protection de l'environnement (US EPA), qui a déclaré en 1993 que la ME constituait une alternative acceptable pour les gestionnaires des risques⁴⁶. L'utilisation de la ME pour les agents cancérigènes génotoxiques a reçu depuis le début de ce siècle un fort soutien de la part du groupe de pression industriel ILSI⁴⁷. En 2002, un groupe d'experts spécial de l'ILSI a été constitué⁴⁸ et doté des objectifs suivants :

- (1) proposer une approche structurée pour l'évaluation des agents cancérigènes génotoxiques présents dans les aliments après une révision critique des approches actuellement disponibles ; et
- (2) évaluer l'approche de la marge d'exposition pour les substances d'origine alimentaire qui sont génotoxiques et cancérigènes.

⁴⁶ <https://www.epa.gov/iris/reference-dose-rfd-description-and-use-health-risk-assessments>

⁴⁷ J. O'Brien, A.G. Renwick, A. Constable, E. Dybing, D.J.G. Müller, J. Schlatter, W. Slob, W. Tuetting, J. van Benthem, G.M. Williams, A. Wolfreys, Approaches to the risk assessment of genotoxic carcinogens in food: A critical appraisal, Food and Chemical Toxicology 44 (2006) 1613–1635

⁴⁸ J. O'Brien, A.G. Renwick, A. Constable, E. Dybing, D.J.G. Müller, J. Schlatter, W. Slob, W. Tuetting, J. van Benthem, G.M. Williams, A. Wolfreys

c. Comment la ME a-t-elle été introduite et adoptée dans la réglementation, en Europe et dans le monde ?

De manière tout à fait fortuite (ou non), en 2003, la jeune autorité alimentaire européenne EFSA a créé un groupe de travail à partir de son panel scientifique⁴⁹ pour étudier la question, dont de nombreux experts étaient liés aux travaux de l'ILSI (par exemple, Renwick, Schlatter, Bridges, Greim, Larsen), tandis que d'autres experts proches de l'ILSI ont intégré le comité scientifique de l'EFSA (Barlow). Sans surprise, l'EFSA a publié en 2005 une opinion⁵⁰ dont la recommandation est la suivante : « Le Comité scientifique recommande donc d'utiliser une approche différente, connue sous le nom de marge d'exposition (ME) ». Toutefois, l'EFSA a exclu l'utilisation de la ME pour les substances volontairement ajoutées aux aliments et l'a réservée aux substances dont la présence est inévitable. Dans une opinion ultérieure, l'EFSA⁵¹ a cependant approuvé l'application de la ME dans l'évaluation des impuretés dues aux substances actives décelées dans les aliments, y compris les pesticides, qui sont à la fois cancérigènes et génotoxiques. L'opinion du panel de l'EFSA faisait suite à une réunion EFSA/OMS soutenue par l'ILSI⁵², à laquelle étaient présents en masse les experts qui avaient participé à la rédaction d'un opinion au sein des groupes de travail de l'ILSI (par exemple, Andrew Renwick, Joseph Schlatter, James Bridges, Helmut Greim, Wouter Slob, Jan Van Benthum, Erik Dybing, Susan Barlow, Bernhard Bottex, etc.), les employés de l'industrie (Coca-Cola, Danone, P&G, Pepsi, Unilever, Nestlé, etc.) ainsi que les experts des agences nationales européennes, sans que les autres parties, à quelques exceptions près, n'aient été invitées. Le « consensus », annoncé dans une publication ultérieure⁵³, était largement dominé par l'ILSI. Un « consensus », atteint au cours d'une réunion entre l'industrie et des législateurs sélectionnés, manquant d'objectivité.

d. Comment la ME est-elle appliquée aujourd'hui et quelles en sont les conséquences pour la protection des humains et de l'environnement ?

Une grande partie du travail réalisé par l'ILSI sur la ME est financée par les contribuables. L'UE elle-même a financé (à hauteur de 754 000 euros et à l'occasion du cinquième programme-cadre) « FOSIE », le projet de l'ILSI coordonné par ses propres experts (Kleiner, aujourd'hui géré par l'EFSA) et plusieurs des experts habituels liés au programme⁵⁴ (Susan Barlow, Alan Boobis, James Bridges, Erik Dybing, Luc Edler, Diane Benford, Corrado Galli, Ada Knaap, John Christian Larsen, Bette Meek, Iona Pratt, Andrew Renwick, Joseph Schlatter, Angela Tritscher (Nestlé, aujourd'hui l'OMS), etc.). Le programme FOSIE a fonctionné de 2000 à 2003 et s'est centré sur les méthodes qualitatives et quantitatives d'évaluation des risques liés aux substances chimiques présentes dans l'alimentation. **La ME est utilisée par l'EFSA comme une méthode standard d'évaluation des risques**, comme dans le cas du pesticide buprofézine et de l'aniline, métabolite cancérigène et mutagène. Cette méthode abaisse le niveau de protection des humains et de l'environnement car les pesticides qui devraient être interdits sont autorisés et les personnes et l'environnement se retrouvent exposés.

⁴⁹ Ada Knaap, Christer Anderson, Paul Brantom, Jim Bridges, Riccardo Crebelli, Helmut Greim, John Christian Larsen, Douglas McGregor, Andrew Renwick and Josef Schlatter

⁵⁰ Opinion of the Scientific Committee on a request from EFSA related to A Harmonised Approach for Risk Assessment of Substances Which are both Genotoxic and Carcinogenic (Request No EFSA-Q-2004-020) (ADOPTED ON 18 OCTOBER 2005)

⁵¹ EFSA Scientific Committee; Scientific Opinion on the applicability of the Margin of Exposure approach for the safety assessment of impurities which are both genotoxic and carcinogenic in substances added to food/feed. EFSA Journal 2012;10(3):2578.

⁵² EFSA/WHO International Conference with support of ILSI Europe on Risk Assessment of Compounds that are both Genotoxic and carcinogenic – New approaches, 16-18 November 2005, Brussels, Belgium.

⁵³ S. Barlow, A.G. Renwick, J. Kleiner, J.W. Bridges, L. Busk, E. Dybing, L. Edler, G. Eisenbrand, J. Fink-Gremmels, A. Knaap, R. Kroes, D. Liem, D.J.G. Müller, S. Page, V. Rolland, J. Schlatter, A. Tritscher, W. Tueting, G. Würtzen, Risk assessment of substances that are both genotoxic and carcinogenic; Report of an International Conference organized by EFSA and WHO with support of ILSI Europe, Food and Chemical Toxicology 44 (2006) 1636–1650

⁵⁴ A.G. Renwick, S.M. Barlow, I. Hertz-Picciotto, A.R. Boobis, E. Dybing, L. Edler, G. Eisenbrand, J.B. Greig, J. Kleiner, J. Lambe, D.J.G. Müller, M.R. Smith, A. Tritscher, S. Tuijtelars, P.A. van den Brandt, R. Walker, R. Kroes, Risk characterisation of chemicals in food and diet, Food and Chemical Toxicology 41 (2003) 1211–1271

e. Les scientifiques universitaires ou indépendants ont-ils émis une opinion sur la ME ?

Abraham et Ballinger⁵⁵ évoquent les efforts mis en œuvre par l'industrie (ILSI) afin de modifier les exigences des tests (supprimer les tests obligatoires sur deux espèces de rongeurs) pour les produits pharmaceutiques cancérigènes et concluent : « nos résultats ont réveillé la peur que la modification des normes sur les tests des produits pharmaceutiques cancérigènes et sa « validation » subséquente ne constituent un immense travail de démarcation faisant passer le projet politico-économique visant à limiter les probabilités que les produits des sociétés ne soient qualifiés de cancérigènes pour un processus purement « technoscientifique » ». Ils se réfèrent à la théorie du cycle de vie des agences de réglementation de **Bernstein's (1955)** selon laquelle celles-ci commencent par suivre leur mission de protection du public, définie généralement à la suite d'une catastrophe, mais sont progressivement captées par l'industrie et cessent de suivre leur mission (dérive administrative) jusqu'à ce qu'une nouvelle catastrophe ne vienne remettre à jour l'objectif de réglementation, un nouveau cycle commençant alors.

f. La ME est-elle utilisée à tort dans l'application de décisions ?

L'utilisation de la ME pour les substances pour lesquelles aucun seuil de sécurité n'a été démontré ne peut être étayée scientifiquement. Seule une décision politique peut justifier l'utilisation de ces marges non scientifiques. Par l'intérêt qu'elle porte au critère de la ME, l'EFSA sort du cadre de son mandat, qui doit être purement scientifique. Les responsables politiques se sont d'ores et déjà prononcés sur la question des substances cancérigènes génotoxiques et se sont décidés pour l'absence totale d'exposition. **Le recours à la ME dans l'évaluation des risques, comme le fait l'EFSA, est une utilisation abusive de son pouvoir qui affaiblit les décisions prises par les responsables politiques.** L'EFSA a utilisé la ME pour de nombreux contaminants alimentaires (comme l'acrylamide, le furane, le HCDB, le carbonate d'éthyle). Kropp et al.⁵⁶ démontrent une utilisation abusive évidente pour le PFOA.

3.3. Rétablissement d'organismes non ciblés.

a. Comment peut-on décrire la méthode ?

Le rétablissement est utilisé dans l'évaluation du risque environnemental, en particulier l'évaluation du risque aquatique et du risque terrestre (arthropodes). **On « suppose » que les organismes blessés ou tués par les pesticides (ou leurs semblables) retrouvent leur vitalité après un certain temps ; ainsi, la population « se rétablit ». C'est la raison pour laquelle les effets néfastes observés sur les organismes « non ciblés » sont considérés comme acceptables.** La mort de la moitié des organismes (arthropodes non ciblés, abeilles) constitue un seuil acceptable qui peut

50% ou + d'une population d'abeilles décimée à cause d'une substance ? Pas de soucis ! Selon cette approche, il s'agit là d'un seuil acceptable qui rend possible la mise sur le marché de la substance !

même être dépassé. Par exemple, si plus de la moitié des organismes périssent, des méthodes utilisant un palier supérieur pourraient rendre le même verdict positif. Les directives européennes sur l'évaluation des risques terrestres⁵⁷ n'expliquent pas

⁵⁵ John Abraham and Rachel Ballinger, Science, politics, and health in the brave new world of pharmaceutical carcinogenic risk assessment: Technical progress or cycle of regulatory capture?, *Social Science & Medicine* 75 (2012) 1433e1440

⁵⁶ Timothy Kropp, Jane Houliha, *Human health risks from exposures to perfluorooctanoic acid: A critique of Butenhoff et al. 2004*, *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, Volume 42, Issue 1, June 2005, Page 145

⁵⁷ SANCO/10329/2002 rev 2 final, 17 October 2002, DRAFT Working Document Guidance Document on Terrestrial Ecotoxicology Under Council Directive 91/414/EEC

clairement pourquoi le « rétablissement » est utilisé pour les paliers supérieurs⁵⁸ et se réfèrent simplement aux procédures ESCORT2 (European Standard Characteristics of Non-Target Arthropod Regulatory Testing), fruit des réunions organisées par l'OEPP et la SETAC et non coordonnées par l'UE.

Pour le cas des organismes terrestres, les réunions ESCORT sont également organisées comme des réunions OEPP/SETAC. Dans le cadre d'ESCORT, ainsi que l'ont signalé Candolfi et al., (2000⁵⁹), il est suggéré que les arthropodes devraient se rétablir dans un délai d'un an dans les cultures. Hors cultures, il est seulement indiqué que la durée des effets et la variété de taxons touchés devraient être prises en compte. Dans ce dernier cas, selon Candolfi et al., (2000), le fait de détecter les effets de la substance active d'un pesticide ne devrait toutefois pas déboucher nécessairement sur le refus de son enregistrement mais plutôt sur une solution de gestion des risques. Ces solutions de gestion des risques sont détaillées par Candolfi et al., (2001⁶⁰). On peut s'interroger sur l'identité de Candolfi. Il travaille pour Novartis Crop Protection. Le tableau s'assombrit encore lorsqu'on regarde de plus près qui d'autre a aidé à élaborer les « recommandations » à l'issue de ces réunions : Neumann (Novartis), Heimbach (Bayer), Campbell (Zeneca), Romijn (Rhône-Poulenc), parmi tant d'autres.

Quant à la toxicité aquatique, on retrouve la même référence aux réunions HARAP (Higher tier aquatic risk assessment for pesticides) et CLASSIC (Community level aquatic system studies - interpretation criteria). Il s'agit des fameuses réunions HARAP et CLASSIC mentionnées au chapitre 3.8 du présent rapport sur l'évaluation des risques aquatiques.

b. Qui a développé ce critère ? Peut-on remonter à une origine américaine ?

Il est manifeste que l'industrie chimique était aux commandes lors des réunions SETAC avec, pour homologues, les experts et consultants nationaux (proches de l'industrie ?). Les autres parties et les scientifiques indépendants n'étaient pas présents. Et aucune origine américaine n'est décelée.

c. De quelle manière ce critère a-t-il été introduit et adopté dans la réglementation, en Europe et dans le monde ?

Les réunions SETAC (HARAP, CLASSIC, ESCORT) avec les employés de l'industrie et les experts nationaux ont donné lieu aux « lignes directrices » sur l'évaluation des risques incluant le critère du « rétablissement ». Ensuite, en 2002, la DG SANCO a publié un projet de lignes directrices sur l'écotoxicologie terrestre et aquatique en se référant à ces réunions SETAC. La DG SANCO a renouvelé ses lignes directrices sur l'écotoxicologie aquatique en 2015 en se fondant sur l'opinion de l'EFSA⁶¹, alors que l'EFSA venait de commencer à revoir ses lignes directrices sur l'écotoxicologie terrestre⁶² à l'aide d'un panel d'experts en lien avec l'industrie (comme Brock, Capri, Pickford).

Fait remarquable, les lignes directrices sur l'écotoxicologie aquatique publiées en 2013 ouvrent désormais deux possibilités : l'option du seuil écologique, n'acceptant que les effets négligeables sur la population, et l'option du rétablissement écologique, « acceptant certains effets sur la population si le

⁵⁸ Dans les zones cultivées, il est admis que l'application de ces produits puisse provoquer des effets supérieurs au seuil de 50% si le rétablissement ou, tout du moins, le « potentiel de rétablissement » est démontré. Pour les zones cultivées, « il faut démontrer qu'il existe un potentiel de recolonisation / rétablissement dans un délai d'un an, voire moins de préférence, en fonction de la biologie (cycles saisonniers) des espèces » (CE 2002). Pour les zones non cultivées, le délai acceptable est à l'évidence plus souple (« dans un délai acceptable du point de vue écologique »).

⁵⁹ Candolfi M, Bigler F, Campbell P, Heimbach U, Schmuck R, Angeli G, Bakker F, Brown K, Carli G, Dinter A., Forti D, Forster R, Gathmann A, Hassan S, Mead-Briggs M, Melandri M, Neumann P, Pasqualini E, Powell W, Reboulet J-N, Romijn K, Sechser B, Thieme Th, Ufer A, Vergnet Ch, Vogt H. 2000a. Principles for regulatory testing and interpretation of semi-field and field studies with non-target arthropods. *Journal of Pest Science* 73, 141-147

⁶⁰ Candolfi MP, Barrett KL, Campbell P, Forster R, Grandy N, Huet M-C, Lewis G, Oomen P A, Schmuck R, Vogt H. 2001. Guidance document on regulatory testing and risk assessment procedures for plant protection products with nontarget arthropods. Report of the SETAC/ESCORT 2 Workshop, Wageningen, The Netherlands, SETAC-Europe, Brussels, Belgium.

⁶¹ SANTE-2015-00080, 15 January 2015. GUIDANCE DOCUMENT ON TIERED RISK ASSESSMENT FOR PLANT PROTECTION PRODUCTS FOR AQUATIC ORGANISMS IN EDGE-OF-FIELD SURFACE WATERS IN THE CONTEXT OF REGULATION (EC) No 1107/2009

⁶² <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/3800>

rétablissement écologique a lieu dans un délai acceptable ». Tout ceci se rapproche davantage d'un compromis politique que de la recherche scientifique. Dans le cas de l'option du rétablissement écologique, les organismes peuvent se rétablir (cela peut prendre trois générations) ou, dans certaines conditions, migrer (voir ci-dessous pour un extrait de la ligne directrice⁶³).

Pour ce qui est des lignes directrices, le consultant Brock, employé par l'industrie ainsi que par le gouvernement, est présent à toutes les réunions et participe à toutes les publications, et ce à plusieurs titres. C'est un acteur majeur des réunions SETAC⁶⁴, qui fournit en tant que consultant ou chercheur universitaire des données sur les micro/mésocosmes, fait partie du panel PPR de l'EFSA (dans ce cadre, il évalue ses propres données et rédige les lignes directrices) et publie des travaux conjointement avec l'industrie.

En 2016, l'EFSA s'est repenchée sur la question du rétablissement dans l'évaluation des risques écologiques⁶⁵. L'EFSA a d'abord commandé un rapport scientifique externe faisant le tour des travaux universitaires. De ce rapport⁶⁶, il ressort que le « rétablissement » ne peut être attendu que dans des cas spécifiques (voir note ci-dessous⁶⁷). Si l'environnement est déjà soumis à un stress, comme les zones agricoles, le rétablissement externe (en laboratoire) est impossible. Il ne faut pas oublier non plus que les différents pesticides qui sont utilisés peuvent causer des effets synergiques augmentant à leur tour le stress écologique.

d. Comment ce critère est-il appliqué aujourd'hui et quelles en sont les conséquences pour la protection des humains et de l'environnement ?

Le Danemark reconnaît que la question du « rétablissement » est très complexe et se refuse pour l'instant à la prendre en compte. Néanmoins, ce critère a été adopté par la DG SANCO (anciennement DG SANTE) et a été utilisé au fil des ans au niveau national principalement (le Comité permanent des États membres a obligé SANCO à ne plus interdire les pesticides sur la seule base du risque environnemental⁶⁸).

⁶³La substance n'est pas persistante dans un environnement aquatique, l'exposition se fait à court terme de façon intermittente et l'intervalle de temps entre chaque exposition est suffisant pour permettre un rétablissement.

Ni l'environnement physicochimique ni les interactions au sein du réseau trophique, essentielles sur le plan écologique, ne sont modifiées par le facteur de stress ou, si tel est le cas, ils retrouvent rapidement leur état initial.

Le temps de génération des populations touchées est court.

Les effets différés sur la reproduction en raison d'expositions à court terme peuvent être exclus.

Les populations éliminées bénéficient d'une réserve disponible de propagules grâce à l'immigration active des organismes mobiles ou à l'immigration passive des organismes transportés par le vent et l'eau, par exemple.

⁶⁴Brock TCM, Alix A, Brown CD, Capri E, Gottesbüren BFF, Heimbach F, Lythgo CM, Schulz R and Strelke M (Eds), 2010a. Linking aquatic exposure and effects: risk assessment of pesticides. SETAC Press & CRC Press, Taylor & Francis Group, Boca Raton, FL, USA, 398 pp.

⁶⁵EFSA Scientific Committee, 2016. Scientific opinion on recovery in environmental risk assessments at EFSA. EFSA Journal 2016; 14(2):4313.

⁶⁶M. Kattwinkel, J. Römcke, M. Liess; Ecological recovery of populations of vulnerable species driving the risk assessment of pesticides. Supporting Publications 2012:EN-338. [98 pp.]. Available online: www.efsa.europa.eu/publications

⁶⁷1. Si l'on se fie aux résultats obtenus chez les invertébrés aquatiques, la plupart des espèces se rétablissent en cinq générations. La durée absolue de rétablissement interne dépend surtout de la capacité de reproduction des espèces.

2. La migration loin des zones non contaminées est le principal élément de rétablissement externe. Dans beaucoup d'études montrant de telles sources de recolonisation, le rétablissement s'est produit au bout d'une génération. En particulier, les taxons dont le cycle de vie n'est pas synchronisé peuvent tirer pleinement profit du rétablissement externe.

3. S'il est présumé que les espèces mobiles se rétablissent à partir de sources externes, il faut veiller à ce que l'étendue estimée de la recolonisation à partir de ces sources soit réaliste, en particulier pour les paysages fortement modifiés par l'agriculture. De plus, l'échelle spatiale dépend des taxons étudiés.

4. Le stress environnemental vient s'ajouter ou se combiner au stress causé par les pesticides, raison pour laquelle le rétablissement doit être évalué dans son contexte écologique. C'est encore plus vrai pour les espèces en danger soumises à un stress particulier.

5. Les effets indirects dus à la concurrence et à la prédation peuvent considérablement modifier l'ampleur des effets et la durée du rétablissement. C'est encore plus vrai pour les taxons situés au sommet du réseau trophique (par exemple, le manque de nourriture pour les oiseaux occasionné par la diminution des populations d'arthropodes après l'utilisation d'insecticides).

6. Les paysages agricoles sont exposés tous les ans aux pesticides (un mélange de diverses substances appliqué à différents moments de l'année). Ainsi, même si une espèce peut se rétablir après un certain laps de temps en laboratoire, il faut prendre en compte les scénarios réalistes d'exposition sur un an ainsi que les profils d'exposition à long terme sur plusieurs années.

⁶⁸ [PAN report Resubmission](#)

e. Des chercheurs universitaires ou indépendants ont-ils émis une opinion sur l'utilisation de ce critère ?

Non, les scientifiques universitaires ne sont généralement pas intéressés par les questions de réglementation, ces dernières étant souvent soumises aux exigences politiques. Les recherches effectuées dans la littérature n'ont pas abouti.

f. La méthode d'évaluation des risques est-elle utilisée à tort dans l'application de décisions ?

- Peu d'informations sont disponibles sur l'utilisation, à tort ou non, du rétablissement, car l'évaluation des risques pour l'environnement se fait principalement au niveau national ;
- Dans la révision de la substance active captane⁶⁹ qu'elle a effectuée en sa qualité de pair, l'EFSA a eu recours à ESCORT2 pour décider si les effets sur les organismes non ciblés étaient acceptables ou non. Le fait d'observer une toxicité aiguë chez la moitié des organismes (50% de mortalité) lors des expériences menées en laboratoire était considéré comme acceptable (remarque que tous les autres effets, comme ceux sur le comportement ou à long terme, ne sont pas étudiés) et, comme ce seuil était respecté, il n'a fallu aucun palier supplémentaire pour obtenir l'autorisation.

Lorsque le captane a été autorisé aux Pays-Bas⁷⁰, il s'est avéré que les arthropodes non ciblés étaient tués dans plus de 90% des cas sur le terrain et dans plus de 75% des cas en laboratoire. L'industrie n'a pas à se tourner vers le « rétablissement » pour éviter une interdiction parce qu'elle peut réaliser un « test approfondi en laboratoire » lui permettant de conclure subitement que le captane est bien moins toxique et d'obtenir son autorisation.

3.4. Données de contrôle historiques

a. Comment peut-on décrire la méthode ?

Les « données de contrôle historiques » sont collectées à partir de groupes témoins non exposés d'expériences antérieures et peuvent servir, pour les tests sur les animaux à long terme (par exemple, pour la cancérogénicité), à évaluer si les animaux du groupe témoin de la nouvelle expérience (groupe témoin concomitant) sont sains et ainsi déterminer si l'ensemble de l'expérience est défectueuse ou non. Si les données de contrôle historiques et les données du groupe témoin concomitant diffèrent de beaucoup, c'est que toutes les expériences sont défectueuses et qu'elles doivent être menées à nouveau. Les données de contrôle historiques ne sont pas conçues pour remplacer celles du groupe témoin concomitant.

Selon les lignes directrices de l'OCDE, les données de contrôle historiques devraient être utilisées uniquement lorsqu'elles émanent du même laboratoire et portent sur des animaux du même âge et de la même souche, produits dans les cinq ans précédant l'étude⁷¹.

Plusieurs travaux confirment que les groupes témoins concomitants sont les plus valides, voire qu'ils sont les seuls, et mettent en garde contre l'effet de biais résultant des données de contrôle historiques (Haseman, 1984⁷², Hardisty, 1985,⁷³ et Cuffe, 2011). Selon Haseman (1984), les données de contrôle

69 EFSA Scientific Report (2009) 296, 1-90, Conclusion on the peer review of captan

70 Herregistratie Captosan, 2014, <http://www.ctgb.nl/en>

71 Ligne directrice 451 de l'OCDE.

72 Haseman JK. Statistical issues in the design, analysis and interpretation of animal carcinogenicity studies. Environmental Health Perspectives. 1984; 58: 385-392.

73 Hardisty JF. Factors influencing laboratory animal spontaneous tumor profiles. Toxicol Pathol. 1985; 13(95-104).

historiques peuvent s'avérer utiles dans certains cas, comme ceux avec des effets limités où seule une augmentation marginale par rapport aux contrôles concomitants peut être observée, ou ceux de tumeurs rares. Il conseille malgré tout d'être très vigilant et de s'assurer qu'aucune source de variabilité ne puisse être identifiée dans les données de contrôle historiques⁷⁴.

L'utilisation intempestive de ces données de contrôle historiques est fondée sur le principe selon lequel les tests réalisés sur les animaux sont susceptibles de provoquer des tumeurs spontanées (non liées au traitement) et cette idée perdure. Toutefois, tel n'est pas toujours le cas⁷⁵. **Si l'augmentation du risque de tumeur peut remettre en question la validité des incidences les plus élevées enregistrées sur les animaux témoins et accroître les possibilités de résultats faussement positifs, l'utilisation intempestive des incidences historiques des tumeurs dans les cas de diminution du risque de tumeur peut mener à des résultats faussement négatifs.**

Les données de contrôle historiques devraient être utilisées avec précaution et uniquement dans certains cas restreints.

b. Qui a développé l'utilisation de ce critère dans l'évaluation des risques ? Peut-on remonter à une origine américaine ?

L'utilisation des données de contrôle historiques pour estimer les dangers que comporte l'évaluation des risques a été imaginée aux États-Unis dans le cadre du programme national de toxicologie, où plus de 400 études à long terme portant sur la cancérogénèse chimique chez les rongeurs ont été évaluées⁷⁶. Il est intéressant de noter que ni l'industrie (des pesticides) ni le groupe de pression industriel ILSI n'ont vraiment poussé à l'utilisation des données de contrôle historiques dans l'évaluation des risques à l'occasion du programme FOSIE, financé par l'UE et acquis à l'industrie⁷⁷. **La question des données de contrôle historiques a été laissée aux entreprises de produits chimiques pour que chacune la défende et l'inclue dans ses dossiers de demande**^{78,79}.

c. Comment ce critère d'évaluation a-t-il été introduit et adopté dans la réglementation, en Europe et dans le monde ?

Lorsque l'EFSA a été créée en 2004, les données de contrôle historiques étaient considérées comme une approche standard pour évaluer les résultats du point de vue des risques. Au moment des réunions EPCO (coordination de l'évaluation européenne des risques avant 2004 par les instituts allemands et britanniques), l'utilisation des données de contrôle historiques dans l'évaluation des risques était acceptée. L'industrie a proposé les données de contrôle historiques dans les demandes concernant les pesticides dans la mesure où elles s'avéraient avantageuses si des effets cancérogènes étaient observés sur les animaux. Dans certains cas, l'EFSA a même imposé les données de contrôle historiques comme alternative à part entière aux contrôles témoins.

74 Haseman JK. Statistical issues in the design, analysis and interpretation of animal carcinogenicity studies. *Environmental Health Perspectives*. 1984; 58: 385–392.

75 Tennekes et al., The stability of historical control data for common neoplasms in laboratory rats and the implications for carcinogenic risk assessment, *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 40 (2004) 293–304

76 Haseman JK, Data analysis. Statistical analysis and use of historical control data, *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 21, 52-59, 1995.

77 A.G. Renwick, S.M. Barlow, I. Hertz-Picciotto, A.R. Boobis, E. Dybing, L. Edler, G. Eisenbrand, J.B. Greig, J. Kleiner, J. Lambe, D.J.G. Müller, M.R. Smith, A. Tritscher, S. Tuijthelaars, P.A. van den Brandt, R. Walker, R. Kroes, Risk characterisation of chemicals in food and diet, *Food and Chemical Toxicology* 41 (2003) 1211–1271.

78 ULRICH DESCHL, BIRGIT KITTEL, SUSANNE RITTINGHAUSEN, GERD MORAWIETZ, MANFRED KOHLER, ULRICH MOHR, AND CHARLOTTE KEENAN, The Value of Historical Control Data—Scientific Advantages for Pathologists, Industry and Agencies, *TOXICOLOGIC PATHOLOGY*, vol 30, no 1, pp 80–87, 2002

79 Marine Carlus, Laëtitia Elies, Marie-Claude Fouque, Pierre Maliver, Frédéric Schorsch, Historical control data of neoplastic lesions in the Wistar Hannover Rat among eight 2-year carcinogenicity studies, *Experimental and Toxicologic Pathology* 63 (2011) 645–656

d. Comment ce critère d'évaluation est-il utilisé aujourd'hui et quelles en sont les conséquences pour la protection des humains et de l'environnement ?

Les données de contrôle historiques sont utilisées à grande échelle dans le cadre de l'évaluation européenne des risques pour amoindrir les effets observés sur les animaux. Bien souvent, les données de contrôle historiques permettent de révéler un certain nombre d'effets nocifs « spontanés » (par exemple, le développement de tumeurs chez les souris témoins). **Si, dans le cadre d'une expérience, un effet nocif (par exemple, une tumeur) est observé chez les animaux traités à un niveau supérieur à celui des témoins concomitants, les données récoltées auprès des témoins concomitants peuvent être remplacées par des données de contrôle historiques qui font état de plus d'effets nocifs (tumeurs).** Ainsi, on considère que les effets nocifs sont négligeables et qu'ils sont apparus « spontanément » sans avoir été causés par le traitement, même si les effets nocifs développés par le groupe témoin concomitant (non traité) étaient bien moindres. Les effets nocifs positifs peuvent donc être considérés comme non liés au traitement. Les données de contrôle historiques abaissent le niveau de protection des humains ; s'il n'y avait pas de données de contrôle historiques, l'utilisation de certains pesticides seraient interdite ou restreinte.

e. Des chercheurs universitaires ou indépendants ont-ils émis une opinion sur la méthode d'évaluation des risques ?

Oui, plusieurs scientifiques universitaires ont souligné l'importance capitale des groupes témoins concomitants dans le processus de prise de décision⁸⁰. L'utilisation des données de contrôle devrait être limitée aux tumeurs rares et aux cas limites. Tennekes⁸¹ fait remarquer que les données de contrôle historiques évoluent et ne peuvent être utilisées de manière intempestive.

Une vaste étude menée par Mesnage et al.⁸² **suggère que l'alimentation (la nourriture) donnée aux rongeurs est contaminée, ce qui entraîne bien trop souvent des réponses « spontanées » chez les témoins et corrompt les données. Ce pourrait aussi être le cas des données de contrôle historiques.** Toutes les alimentations examinées étaient contaminées par des pesticides (1-6 sur 262 mesurées), des métaux lourds (2-3 sur 4, principalement du plomb et du cadmium), PCDD-F (1-13 sur 17) et PCB (5-15 sur 18). Plusieurs de ces agents contaminants ont été décelés à des niveaux qualifiés de dangereux dans la littérature.

f. La méthode d'évaluation des risques est-elle utilisée à tort dans l'application de décisions ?

Oui, et ce à grande échelle. En voici quelques exemples :

- **Dans le projet de rapport d'évaluation portant sur le pesticide acétochlore**⁸³, **les données de contrôle historiques ont servi à écarter un effet provoqué par le traitement** (pertes postérieures à l'implantation). Les données de contrôle historiques ont été utilisées de manière intempestive dans tout le projet de rapport d'évaluation et ont remplacé le groupe témoin concomitant. Pour l'acétochlore⁸⁴, l'EFSA considère de manière assez intéressante que l'absence de données de contrôle historiques rend les « informations lacunaires » pour les « tumeurs dans l'estomac et le fémur » afin de se prononcer sur leur pertinence. L'industrie a ensuite été tenue de fournir des données de contrôle historiques,

80 JK. Haseman, J. Huff and GA. Boorman, Use of historical control data in carcinogenicity studies in rodents, *Toxicologic Pathology*, 12 (2), 1984, 126-135.

81 Tennekes et al., The stability of historical control data for common neoplasms in laboratory rats and the implications for carcinogenic risk assessment, *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 40 (2004) 293-304

82 Robin Mesnage, Nicolas Defarge, Louis-Marie Rocque, Joël Spiroux de Vendômois, Gilles-Eric Séralini, Laboratory Rodent Diets Contain Toxic Levels of Environmental Contaminants: Implications for Regulatory Tests, *PLOS ONE* | DOI:10.1371/journal.pone.0128429 July 2, 2015

83 DAR Acetochlor, B - 6: TOXICOLOGY AND METABOLISM.

84 EFSA Scientific Report (2008) 153, 1-130, Conclusion on the peer review of acetochlor

visiblement pour disposer d'un « alibi » lorsqu'elle rejette ces effets. De même, l'EFSA affirme que les adénomes pulmonaires (tumeurs bénignes) et les carcinomes (tumeurs malignes) ont une incidence croissante sur les femelles, « souvent supérieure aux valeurs de contrôle historiques ». Par conséquent, l'EFSA utilise les données de contrôle historiques à la place des contrôles témoins pour conclure que ces tumeurs n'étaient pas liées au traitement.

- Dans le cas du pesticide métham sodium⁸⁵, les données de contrôle historiques ont servi à ignorer une modification de l'hématologie et de la chimie clinique ainsi qu'à écarter des effets observés sur les enzymes hépatiques. Il s'agit là d'un cas manifeste d'utilisation abusive des données de contrôle historiques. **Nombre d'autres effets (extrêmement graves) du métham, tels que la toxicité développementale, ont été « masqués » par les données de contrôle historiques.** L'EFSA n'utilise pas les données de contrôle historiques pour évaluer les témoins concomitants ainsi que la qualité de l'étude mais pour remplacer les contrôles témoins dans l'ensemble du rapport afin de qualifier les résultats de « faussement » positifs.
- Pour le pesticide phosmet⁸⁶, la même approche, typique de l'EFSA, a été suivie : « **On observe une incidence croissante des tumeurs hépatiques chez les souris pour la dose la plus élevée (14 mg/kg bw/jour, étude sur les souris de deux ans), cette incidence étant supérieure à celle des témoins mais non à celle des données de contrôle historiques.** Là encore, les données de contrôle historiques ont servi à rejeter des effets nocifs. La même étude a également mesuré une réduction de la cholinestérase présente dans le cerveau, réduction largement supérieure à celle observée chez les témoins et laissant apparaître un lien avec la dose. Le demandeur a alors entrepris une seconde étude, menée uniquement avec des données de contrôle, dans le but d'obtenir des intervalles de référence historiques favorables⁸⁷.
- Pour le pesticide prosulfocarbe⁸⁸, l'EFSA a adopté l'approche standard suivante : « Les experts n'ont pas considéré que l'incidence croissante des tumeurs aux poumons chez les femmes était liée à la substance après comparaison avec des données de contrôle historiques supplémentaires ».

Idem avec le piclorame⁸⁹ : « Il s'agissait là d'une incidence légèrement croissante de tumeurs hépatiques bénignes ne dépassant pas les données de contrôle historiques ».

3.5. Extension à une génération des tests sur la reprotoxicité

a. Comment peut-on décrire la méthode ?

L'étude étendue de toxicité pour la reproduction sur une génération (EOGRTS) et ses lignes directrices pour les essais permettent d'évaluer la toxicité pour la reproduction et le développement par une seule étude avec 75% d'animaux en moins que les tests actuels sur deux générations et autres tests afférents. Le test passe à côté d'effets qui pourraient être observés chez la deuxième génération (ligne directrice 416 de l'OCDE) mais pourrait présenter des avantages s'il utilisait les points limites pour la neurotoxicité pour le développement (DNT) et l'immunotoxicité pour le développement (DIT). Il ne s'agit toutefois que d'une option (cohortes 2 et 3) que l'industrie peut ignorer. Cela risque d'être le cas en pratique si la DNT et la DIT ne sont pas

⁸⁵ EFSA Scientific Report (2008) 203, 1-97, Conclusion on the peer review of metam

⁸⁶ European Food Safety Authority; Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance phosmet. EFSA Journal 2011;9(5):2162.

⁸⁷ DAR Phosmet, B - 6: TOXICOLOGY AND METABOLISM, 2004.

⁸⁸ EFSA, Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance prosulfocarb, 27 July 2007

⁸⁹ Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance picloram- European Food Safety Authority, 2009

clairement imposés car ces dernières exigent plus d'animaux pour la descendance de première génération et sont plus coûteuses.

b. Qui a développé ce critère ? Peut-on remonter à une origine américaine ?

En 2000, l'ILSI a mis sur pied le Comité technique d'évaluation de la sécurité chimique agricole (Agricultural Chemical Safety Assessment, ACSA) afin d'élaborer un programme de tests intégrant les connaissances actuelles sur la toxicologie des pesticides et l'exposition à ces derniers et tenant compte des spécificités des produits agricoles. En avril 2001, un atelier a été organisé à Washington DC sur le thème de « Développer des stratégies sur l'évaluation de la sécurité chimique agricole » (HESI, 2001) pour développer une approche des tests améliorée⁹⁰. En 2006, l'ACSA a proposé un modèle de test de toxicité complètement rénové fonctionnant par paliers. Ce modèle visait notamment à adopter un protocole alternatif à la ligne directrice 416 de l'OCDE reposant sur une seule génération d'animaux et traitant les données obtenues de façon bien plus informative⁹¹. Le groupe de travail d'ILSI comprenait plusieurs consultants de l'industrie (Weinberg, LLC, Exponent, Susan Barlow), des experts de l'industrie (Dupont, Dow, Bayer, Syngenta, ILSI), des experts de l'EPA américaine et, fait remarquable, Herman Koeter, un directeur de l'EFSA.

c. Comment ce critère d'évaluation a-t-il été introduit et adopté dans la réglementation, en Europe et dans le monde ?

La proposition de l'ILSI a été introduite à l'OCDE. En 2011, à l'issue de ce processus multipartite (avec une surreprésentation de l'industrie), l'EOGRTS a été adoptée. Le document de l'OCDE en question affirme⁹² : « La présente Ligne directrice pour les essais (LD) s'appuie sur un projet d'étude étendue de toxicité pour la reproduction sur une génération F1, réalisée au cours des différents stades de la vie, proposé par le comité technique ACSA (Agricultural Chemical Safety Assessment) du Health and Environmental Sciences Institute (HESI) de l'ILSI (Institut International Life Science Institute), tel que publié dans Cooper et al. 2006⁹³ ». Plusieurs États dont le Danemark ont fait pression pour inclure les points limites de neurotoxicité et d'immunotoxicité. L'industrie a publié des études prétendant qu'il était possible d'obtenir plus de données avec un nombre moins élevé d'animaux⁹⁴, à la condition, douteuse, de ne pas avoir besoin d'une génération F2.

d. Comment ce critère d'évaluation est-il utilisé aujourd'hui et quelles en sont les conséquences pour la protection des humains et de l'environnement ?

Le test étendu sur une génération fait partie des exigences relatives aux données sur les pesticides⁹⁵. On peut lire à son sujet : « L'étude étendue de toxicité pour la reproduction sur une génération peut être considérée comme une solution de remplacement à l'étude multigénérationnelle ». Rien n'est dit sur les points limites supplémentaires. Ce n'est que dans la partie sur les tests de toxicité développementale que l'on apprend que les résultats de l'EOGRTS

⁹⁰ Neil G. Carmichael, Hugh A. Barton, Alan R. Boobis, Ralph L. Cooper, Vicki L. Dellarco, Nancy G. Doerr, Penelope A. Fenner-Crisp, John E. Doe, James C. Lamb IV & Timothy P. Pastoor (2006) Agricultural Chemical Safety Assessment: A Multisector Approach to the Modernization of Human Safety Requirements, *Critical Reviews in Toxicology*, 36:1, 1-7.

⁹¹ Ralph L. Cooper, James C. Lamb IV, Sue M. Barlow, Karin Bentley, Angela M. Brady, Nancy G. Doerr, David L. Eisenbrandt, Penelope A. Fenner-Crisp, Ronald N. Hines, Lorraine F. H. Irvine, Carole A. Kimmel, Herman Koeter, Abby A. Li, Susan L. Makris, Larry P. Sheets, Gerrit J. A. Speijers & Karen E. Whitby (2006) A Tiered Approach to Life Stages Testing for Agricultural Chemical Safety Assessment, *Critical Reviews in Toxicology*, 36:1.

⁹² OECD (2011), Guidance Document supporting TG 443: Extended One Generation Reproductive Toxicity Study, Series on Testing and Assessment, No. 151, OECD, Paris

⁹³ Cooper, R.L., J.C. Lamb, S.M. Barlow, K. Bentley, A.M. Brady, N. Doerr, D.L. Eisenbrandt, P.A. Fenner-Crisp, R.N. Hines, L.F.H. Irvine, C.A. Kimmel, H. Koeter, A.A. Li, S.L. Makris, L.P. Sheets, G.J.A. Speijers and K.E. Whitby (2006), "A Tiered Approach to Life Stages Testing for Agricultural Chemical Safety Assessment", *Critical Reviews in Toxicology*, 36, 69-98.

⁹⁴ I. Fegert, R. Billington, P. Botham, E. Carney, R.E. FitzGerald, T. Hanley, R. Lewis, M.S. Marty, S. Schneider, L.P. Sheets, B. Stahl, B. van Ravenzwaay, Feasibility of the extended one-generation reproductive toxicity study (OECD 443), *Reproductive Toxicology* 34 (2012) 331– 339

⁹⁵ Règlement (UE) n° 283/2013 de la Commission du 1^{er} mars 2013

peuvent être utilisés, visiblement avec les points limites spécifiques. Pour de nombreux pesticides, l'étude, peu représentative, sur deux générations (ligne directrice 416 de l'OCDE), a déjà été réalisée au cours des dernières décennies et les résultats obtenus sur une seule génération restent limités. Toutefois, certaines informations seront perdues si la génération F2 n'est pas prise en compte. Le fait de ne pas inclure les points limites au stade de la génération F1 dans les groupes DNT/DIT limite considérablement la valeur de l'EOGRS.

e. Des chercheurs universitaires ou indépendants ont-ils émis une opinion sur son utilisation ?

Certains instituts nationaux ont également appelé de leurs vœux la substitution, par l'EOGRS, des études de génération F2, en prétendant que ces dernières n'étaient pas vraiment nécessaires (pour 3 études sur 176, la reprotoxicité est devenue visible au niveau F2 et non au niveau F1)⁹⁶. Il est possible que l'évaluation de ces études soit quelque peu faussée par les données disponibles, issues de protocoles OCDE anciens et non représentatifs auxquels seules les parties intéressées (l'industrie) ont recours. Aucune véritable évaluation indépendante n'a confronté les mérites en matière de santé humaine des études sur deux générations à ceux des études sur une seule génération. La plupart des études ont des liens avec l'industrie et relaient la théorie de l'EOGRS selon laquelle un nombre d'animaux moindre entraîne des coûts moindres.

f. La méthode d'évaluation des risques est-elle utilisée à tort dans l'application de décisions ?

Pour le pesticide 2,4-D, l'EOGRS a été utilisé pour le dossier européen⁹⁷ et, bien que la mise en œuvre des DNT/DIT respectait les exigences américaines, le demandeur a refusé de présenter ces éléments dans le dossier européen.

Le fait que l'industrie n'inclue pas les études DNT/DIT dans l'EOGRS peut être considéré comme une utilisation abusive. Lors de l'élaboration de l'EOGRS, les points limites supplémentaires ont fortement encouragé le remplacement des études sur deux générations. Si, dans la pratique, les DNT/DIT sont abandonnées, ainsi que les indicateurs (points limites) supplémentaires de perturbation endocrinienne qui ne figuraient pas dans les études sur deux générations, beaucoup se sentiront floués. L'importance accordée par l'industrie au bien-être animal est susceptible de tromper les experts et les responsables politiques.

3.6. Métabolites pertinents.

a. Comment peut-on décrire ce critère d'évaluation ?

Les principes actifs des pesticides doivent être testés par l'industrie. Cependant, c'est assez peu le cas pour les métabolites, les impuretés et les formulations des pesticides. Pendant longtemps, ces métabolites et ces impuretés n'ont pas figuré en priorité dans l'évaluation des risques, et ce n'est qu'après 20 ans de décisions européennes que les choses commencent à évoluer, lentement. Un taux maximal particulièrement bas (0,1 µg/L) pour les eaux souterraines a été défini, afin d'éviter leur pollution par les pesticides et les métabolites et de préserver leur potabilité à l'avenir. La directive 91/414 parle de « métabolites pertinents », suggérant ainsi que certains ne le sont pas. Ce n'est qu'en

⁹⁶ Emiel Rorije, André Muller, Manon E.W. Beekhuijzen, Ulla Hass, Barbara Heinrich-Hirsch, Martin Paparella, Erna Schenk, Beate Ulbrich, Betty C. Hakkert, Aldert H. Piersma, On the impact of second generation mating and offspring in multi-generation reproductive toxicity studies on classification and labelling of substances in Europe, *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 61 (2011) 251–260

⁹⁷ Renewal Assessment Report (RAR) for the substance 2,4-D, February 2013.

2003 qu'un guide de la DG SANCO⁹⁸ s'est attaqué à ce problème. Le document décrit un mécanisme de détermination de la pertinence d'un métabolite (afin, donc, de déterminer si la limite de 0,1 µg/L s'applique ou non) à l'aide de critères d'activité biologique, de génotoxicité et de risque toxicologique afin de favoriser la prise de décision réglementaire. Le terme « métabolites pertinents » figure également dans la directive relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine, qui fixe le taux maximal de pesticides et de métabolites pertinents à 0,1 µg/L dans les eaux potables.

L'évaluation des métabolites pertinents se fait selon une approche progressive. L'activité biologique des métabolites est d'abord évaluée. Il suffit de démontrer que l'activité d'un métabolite est clairement établie à moins de 50% de l'activité de la molécule-mère. La génotoxicité des métabolites est ensuite évaluée au moins à l'aide des études de génotoxicité *in vitro* ci-après : test d'Ames, test de mutation génétique avec des cellules de mammifère, test d'aberration chromosomique. Des résultats équivoques (contradictoires ou flous) dans les études *in vitro* doivent être confirmés par des expériences *in vivo*. **Les métabolites mutagènes, quelle que soit leur catégorie, sont pertinents. La troisième étape consiste à comparer la toxicité des métabolites avec les pesticides classifiés** (toxicité aigüe, propriétés mutagènes, reprotoxicité, etc.). Cependant, souvent, les informations sont lacunaires.

Enfin, si les tests se poursuivent, on évalue l'acceptabilité pour le consommateur (niveaux de non-toxicité d'exposition au produit). Les informations sur les métabolites sont également souvent lacunaires à ce niveau, et on peut avoir recours au seuil de préoccupation toxicologique (TTEC). Celui-ci, comme expliqué plus avant, peut multiplier par 7,5 le niveau de pollution acceptable, faisant ainsi passer le taux maximal de 0,1 à 0,75 µg/L pour les eaux souterraines.

Mais ce n'est pas tout. Car, **si le seuil de préoccupation toxicologique est établi pour un métabolite apparemment « non pertinent », l'industrie peut demander une « évaluation approfondie du risque », et le taux maximal de pollution peut être multiplié par 100 (de 0,1 à 10 µg/L) si l'apport journalier acceptable pour les consommateurs n'excède pas les normes sanitaires acceptables. Même supérieur à 10 µg/L, une exposition à un métabolite non pertinent peut être considérée comme acceptable après une « évaluation attentive »** et mener à l'approbation d'un pesticide, d'après le document guide de la DG SANCO.

b. Qui a développé l'utilisation de ce critère dans l'évaluation des risques ? Peut-on remonter à une origine américaine ?

Le SCP (Scientific Committee on Plants)⁹⁹ a rédigé un premier document sur les métabolites pertinents et présenté un seuil de préoccupation conforme à celui de la FDA américaine, encouragé par l'industrie et l'ILSI^{100,101}. Les membres du groupe de travail du SCP étaient le professeur Hardy (président), ainsi que les docteurs Delcour-Firquet, Moretto, Nolting, Sherratt, les professeurs Maronio et Savolainen, et M. Koepp. Les experts invités étaient les docteurs Boesten, Carter, Forbes, Lambré, Luttkik et Tarazona, et les professeurs Dybing, Rueff, Slakinoja-Salonen et Vighi.

⁹⁸ GUIDANCE DOCUMENT ON THE ASSESSMENT OF THE RELEVANCE OF METABOLITES IN GROUNDWATER OF SUBSTANCES REGULATED UNDER COUNCIL DIRECTIVE 91/414/ECC, Sanco/221/2000 –rev.10- final, 25 February 2003

⁹⁹ Opinion of the Scientific Committee on Plants regarding the Draft guidance document on relevant metabolites (Document SANCO/221/2000-Rev.2 of October 1999) (opinion adopted by the Scientific Committee on Plants on 30 November 2000)

¹⁰⁰ Munro IC, Ford RA, Kennepohl E, Sprenger JG (1996). Correlation of structural class with No-Observed-Effect-Levels: a proposal for establishing a threshold of concern. Food Chem. Toxicol. 34, 829-867

¹⁰¹ Lewis SC, Lynch JR, Nikiforov AI (1990). A new approach to deriving community exposure guidelines from "no-observed-adverse-effect-levels". Regul. Toxicol. Pharmacol. 11, 314-330

c. Comment la méthode a-t-elle été introduite et adoptée dans la réglementation, en Europe et dans le monde ?

Le SCP, la DG SANCO puis l'EFSA, via une procédure de réglementation et de rédaction de lignes directrices'. **L'EFSA, de sa « propre initiative », a demandé en 2008 le mandat pour travailler sur les « métabolites pertinents »** (signé par M. Tony Hardy). L'objectif principal de cette demande de mandat était la définition des résidus, pour établir si les métabolites devraient figurer dans la définition des résidus pour les questions d'exposition. L'opinion d'un groupe de travail de l'EFSA¹⁰² et d'un certain nombre d'experts passés par l'ILSI (Alan Boobis, Susan Barlow, Angelo Moretto) n'a pas conclu que l'industrie devait tester adéquatement les métabolites des principes actifs des pesticides, et a encouragé l'utilisation de méthodes alternatives et moins onéreuses, comme celles de la relation quantitative structure à activité (QSAR) ou du seuil de préoccupation toxicologique (TTC), malgré leur fiabilité discutable.

d. Comment utiliser le terme « métabolites pertinents » et quelles en sont les conséquences pour la protection des humains et de l'environnement ?

Le terme de « métabolites pertinents » est largement employé dans l'évaluation des risques liés aux pesticides et la prise de décision. Les métabolites, dans la procédure standard, sont considérés comme non-pertinents, et des dizaines d'entre eux sont déjà classés non pertinents. Les Pays-Bas, par exemple, ont classé 37 métabolites comme non pertinents depuis 2002 pour les 17 pesticides suivants : captane, carfentrazone-éthyle, chlorpyrifos, chlorothalonil, cyazofamide, dichlobénil, diméthénamide, diméthénamide -P, fluzafop-P-butyl, isoxaflutole, métalaxyle-M, mésotrione, nicosulfuron, S-métolachlore et trifloxystrobine¹⁰³. 18 pesticides supplémentaires devraient avoir des métabolites non pertinents également. Il n'existe pas d'aperçu convenable à l'échelle européenne. Un article de l'industrie sert de cadre à de nombreux États membres de l'UE¹⁰⁴.

e. Des chercheurs ou scientifiques indépendants ont-ils émis une opinion sur les métabolites pertinents ?

Les chercheurs ne participent en général pas aux discussions sur les questions de réglementation. Les discussions concernant les métabolites non pertinents n'échappent pas à cette règle. Cependant, **des chercheurs ont publié des travaux sur les effets indésirables des métabolites**^{105, 106, 107}. **Les autorités réglementaires écartent ces études pourtant intéressantes, car elles les considèrent non conformes aux protocoles d'expériences et donc inutiles pour la réglementation.**

Le Danemark s'est élevé en 1999 contre cette approche dite des « métabolites pertinents ». Le pays considérait qu'elle constituait une violation des niveaux de protection pour les eaux souterraines. Seul le CO₂, les composés inorganiques et les substances naturellement présentes devraient être considérés comme des métabolites non pertinents, plutôt que de classer sous cette dénomination

¹⁰² EFSA Panel on Plant Protection Products and their Residues (PPR); Scientific Opinion on Evaluation of the Toxicological Relevance of Pesticide Metabolites for Dietary Risk Assessment. EFSA Journal 2012;10(07): 2799

¹⁰³ Drinkwater en 'niet relevante' metabolieten van bestrijdingsmiddelen, CLM Onderzoek en Advies BV Utrecht, november 2002

¹⁰⁴ V. Laabs, C. Leake, P. Botham, S. Melching-Kollmuß, Regulation of non-relevant metabolites of plant protection products in drinking and groundwater in the EU: Current status and way forward, Regulatory Toxicology and Pharmacology 73 (2015) 276e286

¹⁰⁵ ¹⁰⁵ Josef Velisek, Alzbeta Stara, Eliska Zuskova, Antonin Kouba, Effects of three triazine metabolites and their mixture at environmentally relevant concentrations on early life stages of marbled crayfish (*Procambarus fallax f. virginalis*), Chemosphere 175 (2017) 440e445

¹⁰⁶ Quan Zhang, Chenyang Ji, Lu Yan, Meiya Lu, Chensheng Lu, Meirong Zhao, The identification of the metabolites of chlorothalonil in zebrafish (*Danio rerio*) and their embryo toxicity and endocrine effects at environmentally relevant levels, Environmental Pollution 218 (2016) 8e15

¹⁰⁷ Zhenzhen Liu, Zhengwei Fu, Yuanxiang Jin, Immunotoxic effects of atrazine and its main metabolites at environmental relevant concentrations on larval zebrafish (*Danio rerio*), Chemosphere 166 (2017) 212e220

toutes sortes de substances chimiques sur la base de très peu d'informations (principalement un faible nombre d'études de génotoxicité *in vitro*).

Les entreprises des eaux néerlandaises ont demandé à un comité consultatif de se pencher sur les métabolites non pertinents¹⁰⁸. Il a critiqué plusieurs points : l'utilisation de lignes directrices vieilles (1999), le manque d'informations publiques sur les effets sanitaires des métabolites non pertinents, le manque d'évaluation des métabolites formés en dessous de 10%, le manque d'informations pour les entreprises des eaux et le public en général. L'industrie s'est réjouie de cette approche de l'évaluation des pesticides et encourage l'utilisation de la réglementation générale européenne / nationale sur l'eau¹⁰⁹.

f. Le critère des « métabolites pertinents » est-il utilisé à tort lors de l'application de décisions ?

Nous nous intéresserons ici au versant européen de la prise de décision, c'est-à-dire à l'évaluation des risques par l'EFSA et à l'approbation par la DG SANCO. **La situation européenne diffère d'un État européen à l'autre, le Danemark étant le plus strict dans le refus des métabolites non pertinents.**

- Concernant le Tritosulfuron, le métabolite TBSA était dangereusement toxique, a montré des effets sur la reproduction, les ovaires et l'utérus, ce qui a mené à la proposition de le classer dans la catégorie R2 (probablement reprotoxique, selon le système de classification européen). Le TBSA avait également montré un potentiel clastogène (disruption ou aberration chromosomique) dans un test standard *in vitro*. Cependant, une répétition de ce test n'a pas pu mettre en avant cet effet néfaste de manière claire. C'est pourquoi l'EFSA a conclu que le TBSA n'avait pas de potentiel clastogène. Le métabolite TBSA a été classé comme « nocif en cas d'ingestion » (R22) et « nocif : risque de dommages graves pour la santé en cas d'exposition prolongée suite à une ingestion » (R48/22). Ainsi, il est considéré comme « non pertinent » et peut polluer les eaux souterraines et l'eau potable.
- Concernant le principe actif Nicosulfuron (dont il a été rapporté qu'il cause des tumeurs du foie qui, cependant, n'ont pas été considérées comme pertinentes), aucun des 6 métabolites n'a été considéré pertinent¹¹⁰, sur la base de tests de génotoxicité et de toxicité aigüe. Trois des métabolites dépassaient le seuil de préoccupation de 0,75 µg/L, et une étude des risques pour les consommateurs a conclu que l'exposition à ce produit était acceptable. Le document SANCO de 2003 ne demande d'études que pour la toxicité aigüe et pour la génotoxicité, pas pour d'autres toxicités éventuelles (comparables à celle du produit-mère).
- Le métabolite « X » du pesticide Fluazifop-P¹¹¹ n'a pas été considéré comme pertinent (sur la base d'un test d'écotoxicité aigüe du Fluazifop, des informations sur sa génotoxicité et sa toxicité aigüe), et les données concernant le métabolite IV étaient lacunaires. L'EFSA a proposé une classification en R2 (probablement reprotoxique) pour le Fluazifop, ce qui devrait rendre chaque métabolite pertinent. Mais cette proposition n'a pas été suivie d'effets. Pertinent ou non, données lacunaires ou non, la DG SANCO a approuvé le pesticide.
- Concernant le Captane, deux de ses 7 métabolites (THPI et THPAM) dépassaient la norme pour les eaux souterraines, et même le seuil de préoccupation de 0,75. Le pays rapporteur, l'Italie, a tenté de classer ces métabolites comme non pertinents sur la base de certaines

¹⁰⁸ Drinkwater en 'niet relevante' metabolieten van bestrijdingsmiddelen, CLM Onderzoek en Advies BV Utrecht, november 2002

¹⁰⁹ V. Laabs, C. Leake, P. Botham, S. Melching-Kollmuß, Regulation of non-relevant metabolites of plant protection products in drinking and groundwater in the EU: Current status and way forward, *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 73 (2015) 276e286

¹¹⁰ EFSA Scientific Report (2007) 120, 1-91, Conclusion on the peer review of nicosulfuron

¹¹¹ European Food Safety Authority; Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance fluazifop-P. *EFSA Journal* 2012;10(11):2945.

données toxicologiques et sur la base d'hypothèses et de spéculations. Cette fois, l'EFSA a protesté, entre autres car la classification C2 (probablement cancérigène) du pesticide parent requiert des preuves solides pour montrer la non-carcinogénicité du métabolite. Il a été finalement admis que les données concernant ces deux métabolites étaient lacunaires, le pesticide a été approuvé et le demandeur a dû fournir des informations complémentaires

- Concernant le Terbutylazine, trois métabolites ont été considérés comme pertinents¹¹² (et dépassaient parfois les normes autorisées pour les eaux souterraines) et 5 ont été considérés comme non pertinents, mais, comme les informations toxicologiques étaient lacunaires, l'EFSA n'a pas pu parvenir à des conclusions sur le risque pour les consommateurs (manque d'informations). Le risque pour la vie aquatique a été considéré comme faible. Les informations disponibles à l'époque montrent que les métabolites ont des effets nocifs sur les premiers stades de la vie¹¹³.

3.7 Test de toxicité sur les abeilles.

a. Comment peut-on décrire la méthode de test de toxicité sur les abeilles de l'OEPP ?

Le test de toxicité sur les abeilles a longtemps été effectué principalement en évaluant la toxicité aiguë sur les abeilles adultes et dans des tests de terrain faibles (Directive 91/414). On considérait qu'il n'était pas nécessaire de tester la toxicité chronique d'un produit, ni ses effets sur le comportement, les larves ou les autres pollinisateurs. Les tests devaient être conformes aux lignes directrices de l'OEPP (Organisation européenne et méditerranéenne pour la protection des plantes). Cela n'a changé qu'en 2013, lorsque **l'Union européenne a adopté de nouvelles normes concernant les informations nécessaires, qui se sont alors étendues aux tests chroniques et aux tests sur les larves, les bourdons et les abeilles solitaires. Les effets sublétaux** (maintes fois mis en évidence dans la littérature scientifique, par exemple concernant les habitudes alimentaires et reproductives) **n'étaient cependant toujours pas nécessairement pris en compte (« Des tests concernant les effets sublétaux, par exemple concernant les effets comportementaux et reproducteurs sur les abeilles et, le cas échéant, sur les colonies, peuvent être requis »)**. **De nombreux effets sur les abeilles sont ainsi passés sous silence**, et même les études chroniques devront être effectuées à l'avenir après le renouvellement de l'approbation des pesticides.

b. Qui a développé la méthode de l'OEPP ? Peut-on remonter à une origine américaine ?

Cette méthode a été développée par l'Organisation européenne et méditerranéenne pour la protection des plantes, une organisation intergouvernementale qui réunit des représentants des pays de l'Afrique de l'Ouest, de l'Europe et de l'Asie occidentale pour rédiger des lignes directrices pour les tests de pesticides sur diverses espèces. Concernant les abeilles, cette tâche a été déléguée à un groupe informel d'experts internationaux, la Commission internationale des relations plante-abeille (ICPBR), désormais renommée Commission internationale des relations plante-pollinisateur (ICPPR). Ce groupe de travail réunit scientifiques, représentants des gouvernements et experts de l'industrie. Il est évident que ce groupe de travail présente un grand intérêt pour l'industrie des pesticides. Les réunions étaient financées par l'industrie des pesticides¹¹⁴. Pour les 3 groupes de travail sur les abeilles, 6 experts sur 17 étaient issus du secteur industriel : Roland Becker (BASF), Mike Coulson (Syngenta), Nathalie Ruddle (Syngenta), Ed Pilling (Syngenta),

¹¹² Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment for the active substance terbutylazine in light of confirmatory data submitted. EFSA Journal 2017;15(6):4868

¹¹³ Josef Velisek, Alzbeta Stara, Eliska Zuskova, Antonin Kouba, Effects of three triazine metabolites and their mixture at environmentally relevant concentrations on early life stages of marbled crayfish (*Procambarus fallax f. virginalis*), Chemosphere 175 (2017) 440e445

¹¹⁴ pub.jki.bund.de/index.php/JKA/article/download/116/102

Christian Maus (Bayer Crop Science) et Mark Miles (Dow Chemicals). Ces entreprises sont précisément celles dont on pense que les produits sont responsables de la mort d'abeilles. **Sans surprise, le groupe de travail ICPPR a suggéré que des pertes de l'ordre de 30% de l'essaim et de 50% des œufs et des larves étaient acceptables**¹¹⁵. La Coordination apicole européenne déclare pourtant qu'aucun apiculteur ne peut survivre s'il perd systématiquement 30 voire 50% de ses futures colonies¹¹⁶.

c. Comment les méthodes de tests de toxicité sur les abeilles de l'OEPP ont-elles été introduites et adoptées dans la réglementation, en Europe et dans le monde ?

La Commission européenne ne disposait pas d'experts apicoles et a délégué le travail sur les tests et les lignes directrices à l'OEPP. Cependant, celle-ci n'avait pas non plus d'experts apicoles et a délégué le travail à l'ICPBR et à ses groupes de travail. **Pendant des années, l'ICPBR a ainsi fait la pluie et le beau temps concernant les tests et lignes directrices pour les abeilles. La plupart des véritables experts apicoles au sein de l'ICPBR travaillaient pour l'industrie ou étaient des chercheurs favorables à l'industrie.** Au vu du manque d'expertise, le travail de l'ICPBR est passé sous les radars des législateurs, des responsables politiques et de la société civile. L'établissement de l'autorité alimentaire (EFSA) en 2003 n'y a rien changé. **Ce n'est que lorsque des citoyens et des apiculteurs se sont massivement exprimés au moyen d'actions publiques et de pétitions que l'EFSA a tardivement commencé à enquêter sur les causes de la mortalité des abeilles (en 2008).** Elle n'a bougé que lorsque les politiciens ont senti qu'il était nécessaire de répondre aux inquiétudes du public dans presque tous les pays européens. **À partir de ce moment, l'EFSA a effectué un bon travail scientifique. Étant donné le manque de tests adéquats effectués par l'industrie, l'EFSA s'est fondée sur le travail de milliers de travaux publiés concernant les abeilles et leur mortalité, rédigés par des chercheurs du monde académique. Il s'agissait d'une véritable innovation, car l'EFSA fonde habituellement ses opinions exclusivement sur des tests de sécurité effectués par l'industrie**¹¹⁷ et ce en dépit de la réglementation 1107/2009, qui l'oblige à prendre en compte la recherche universitaire. À la suite du travail de l'EFSA, la Commission européenne a décidé en 2013 d'imposer, pour commencer, des restrictions à l'utilisation de trois insecticides neurotoxiques : l'imidaclopride, le thiaméthoxame et la clothianidine. Cependant, certains fonctionnaires jouaient manifestement un double-jeu en travaillant également à l'ICPBR. La Britannique Helen Thompson, la Française Anne Alix et l'Allemand Jen Pistorius avaient un rôle de premier plan au sein de l'ICPBR et défendaient énergiquement ses propositions. Lorsque l'EFSA a commencé à travailler sur les abeilles, ils ont cherché à entrer dans ces groupes de travail. En 2012, Thompson, Alix et Pistorius parviennent à obtenir un siège dans le groupe de travail PPR mais, lorsque leurs liens avec l'industrie sont rendus publics, ils cessent d'être invités. Les deux femmes ont été embauchées par les mêmes entreprises de pesticides qu'elles examinaient (Thompson chez Syngenta et Alix chez Dow Chemicals).

d. Comment la méthode de test de toxicité sur les abeilles de l'OEPP est-elle utilisée aujourd'hui et quelles en sont les conséquences pour protection des humains et de l'environnement ?

Les lignes directrices unidirectionnelles de l'ICPBR ont causé des dégâts importants et généralisés aux abeilles et aux autres pollinisateurs. Encore aujourd'hui, aucun bon test n'est disponible, adopté ou même effectué pour les quelque 500 pesticides utilisés aujourd'hui. Le niveau de protection des propositions de l'ICPBR approchait du zéro absolu. Un réseau d'experts doté d'une

¹¹⁵ <http://bee-life.eu/en/doc/151/>

¹¹⁶ <http://bee-life.eu/en/doc/151/>

¹¹⁷ [PAN E report Missed and Dismissed](#)

mission claire a pu repousser les réglementations dans une direction. Mais il faudra des années pour que des tests et réglementations adéquats soient mis en place. Il faut en blâmer la Commission européenne ainsi que l'EFSA pour la politique qu'elle a menée durant ses 8 premières années d'existence. Les scientifiques indépendants, pourtant essentiels, ont été maintenus à distance. Malgré une importante littérature scientifique montrant des effets nocifs, les faits ont été niés pendant des années. Ce n'est que grâce aux ONG et au grand public que la situation a pu s'améliorer quelque peu. À l'avenir, pour éviter de tels échecs, il serait bon d'inclure des chercheurs universitaires indépendants (ayant un historique de bonnes études et aucun lien avec l'industrie) pour effectuer des évaluations par des pairs. Cela soutiendrait le travail de législateurs qui ont une expertise limitée et ne suivent pas les dernières évolutions scientifiques.

e. Des chercheurs universitaires ou indépendants ont-ils émis une opinion sur la méthode de test de toxicité sur les abeilles de l'OEPP ?

Des dizaines de chercheurs ont publié des résultats montrant que les pesticides modifient le comportement des abeilles et des autres pollinisateurs. Les scientifiques ont lancé plusieurs actions publiques, participé à des documentaires et fait part de leurs inquiétudes au public¹¹⁸. Cependant, pendant longtemps, leurs voix ont été ignorées.

f. La méthode de l'OEPP a-t-elle été utilisée à tort lors de la prise de décisions ?

Bien sûr, **toutes les décisions s'appuyaient sur les lignes directrices de l'OEPP et aucune information (disponible facilement dans la littérature scientifique) n'était utilisée, jusqu'à récemment**. En outre, dans plusieurs cas, l'industrie, en dépit de preuves ou de suspicions de nuisances pour les abeilles dans les tests recommandés par l'OEPP, et avec le soutien de l'État membre rapporteur (l'État membre de l'UE qui analyse le dossier remis par l'industrie), a considéré que les résultats n'étaient pas pertinents et les a écartés. Aujourd'hui, de nouvelles lignes directrices de l'EFSA existent, et elles se fondent sur les preuves expérimentales disponibles (principalement issues de tests indépendants), mais les États membres de l'Union européenne refusent, dans l'ensemble, d'utiliser ces lignes directrices.

3.8. Micro/mésocosme pour l'évaluation des risques aquatiques.

a. Comment peut-on décrire la méthode de test ?

On appelle études des microcosmes les études de substances chimiques/pesticides en milieu aquatique lorsque le milieu expérimental fait moins de 5 mètres cube ou moins de 15 mètres de long. On parle de mésocosme lorsqu'il s'agit de fossés expérimentaux de plus de 15 mètres cubes ou 15 mètres de longueur. **Dans ces systèmes, on reproduit les eaux de surface (plus proches de l'agriculture intensive) avec de l'eau (propre), des organismes aquatiques, des sédiments (propres) et des plantes aquatiques. On ajoute les pesticides en quantité définie et on observe les effets (létaux) sur la vie aquatique.** Ces systèmes sont un palier au-dessus des études sur l'activité des pesticides sur les organismes sensibles connus. **La grande question reste de savoir si ces systèmes peuvent représenter précisément la situation des fossés et canaux dans les zones d'agriculture intensive utilisant des pesticides.**

Les systèmes de microcosme et de mésocosme sont beaucoup utilisés pour l'approbation des pesticides. On peut expliquer cela par le fait qu'ils permettent de définir des normes de toxicité aquatique moins strictes que les études des paliers inférieurs, du fait du système lui-même (eau propre,

¹¹⁸ <http://www.disasterinthemaking.com/>

pas de pollution, variété d'organismes) et des méthodes statistiques utilisées, mais aussi parce qu'on abaisse ou ignore complètement les facteurs d'incertitude dans ces études (en pariant sur le fait que ces études, plus poussées, sont également plus réalistes ; nous y reviendrons).

b. Qui a développé cette méthode de test ? Peut-on remonter à une origine américaine ?

La directive 91/414 sur les pesticides prévoyait déjà ces évaluations aquatiques supérieures au cas où un pesticide n'aurait pas passé les évaluations de palier inférieur. La directive ne prescrit pas de méthode validée, mais se réfère aux conclusions d'une réunion de la SETAC en 1991¹¹⁹ et en fait la référence pour les tests en mésocosmes. Les diverses réunions SETAC ont été suivies en 1998 par des réunions HARAP¹²⁰ et en 1999 par des réunions CLASSIC¹²¹. Ces réunions étaient largement financées par l'industrie des pesticides (AgrEvo, Cyanamid, BASF, Bayer, Monsanto, FMC, Novartis, Rhône-Poulenc, Zeneca, Springborn) et les conclusions de ces réunions servent encore de base pour l'évaluation des risques aquatiques dans l'UE aujourd'hui. Des experts allemands et néerlandais (Université Wageningen des Pays-Bas / Alterra et instituts allemands) étaient les principaux experts représentant des instituts nationaux, mais les réunions étaient dominées par la présence des employés de l'industrie, alors qu'aucun autre acteur du secteur n'avait été invité. Les divers intérêts n'étaient pas clairement séparés, et des experts importants allaient et venaient librement entre les instituts gouvernementaux et l'industrie. F. Heimbach (Bayer) était un expert principal, tout comme l'étaient S. Maund (Syngenta), P.J. Campbell (Zeneca) et D.J.S. Arnold (AgrEvo UK). T. Brock (Wageningen), W. Heger (UBA) et M. Streloke (BBA) figuraient parmi les représentants de renom des instituts nationaux.

J. Giddings était l'un des rares représentants américains (industrie/Springborn) ; il a participé aux études de l'EPA américaine sur les micro et mésocosmes dans les années 1980.

c. Comment la méthode a-t-elle été introduite et adoptée dans la réglementation, en Europe et dans le monde ?

HARAP était un atelier SETAC/OCDE/CE, ce qui donnait l'impression que le groupe de travail/réunion avait un mandat pour parvenir à un consensus. CLASSIC, un partenariat public-privé entre législateurs et acteurs de l'industrie, était financé, outre l'industrie, par l'OCDE et la Commission européenne. **On peut donc remarquer que les règles qui devraient protéger le bien-être public des substances chimiques dangereuses produites par l'industrie sont établies par l'industrie elle-même lors de réunions financées par elle. Cela ne constituait cependant apparemment pas un conflit d'intérêts pour convenir de méthodes de tests.** En 2002, la DG SANCO a rédigé des lignes directrices¹²² qui se réfèrent aux « lignes directrices internationales » de HARAP et de CLASSIC. Le facteur d'incertitude (10 - 100) utilisé pour les tests de niveaux inférieurs peut être réduit, voire éliminé, dans ces systèmes, sur la base d'une « opinion d'expert ». **Malgré les incertitudes liées à ces systèmes, déjà mentionnées (pas de poissons, difficulté d'évaluer les effets à long terme, pas de véritable imitation des eaux de surface agricoles, etc.), la DG SANCO a conclu que l'incertitude pouvait être réduite, sans véritable argumentation. Aucune étude scientifique ne vient étayer ce raisonnement.** Une ligne directrice de l'EFSA (révision) a été publiée en 2013¹²³. Il est établi que « Les études sur les micro- et mésocosmes réalisées pour l'approbation de produits phytosanitaires visent à simuler des conditions naturelles réalistes et

¹¹⁹ SETAC — Guidance document on testing procedures for pesticides in freshwater mesocosms/Workshop Huntingdon, 3 and 4 July 1991

¹²⁰ Campbell et al. (eds), Guidance document on Higher tier aquatic risk assessment for pesticides (HARAP), SETAC, 1998

¹²¹ Giddings et al. (eds), Community level aquatic system studies - interpretation criteria (CLASSIC), SETAC, 1999.

¹²² Working Document - Guidance Document on Aquatic Ecotoxicology in the context of the Directive 91/414/EEC, Sanco/3268/2001 rev.4 (final), 17 October 2002

¹²³ <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2013.3290/abstract>

des conditions d'exposition aux produits phytosanitaires réalistes ». À nouveau, HARAP et CLASSIC figurent parmi les sources principales des lignes directrices. Le principal expert du panel PPR de l'EFSA et du groupe de travail pour la révision était Theo Brock, qui se fondait en grande partie sur ses propres travaux à l'institut Alterra (dans le cadre de l'université de Wageningen).

d. Comment la méthode de test est-elle utilisée actuellement et quelles en sont les conséquences pour la protection des humains et de l'environnement ?

Les systèmes de microcosme et de mésocosme sont largement utilisés pour l'autorisation nationale de pesticides ayant échoué à passer les paliers les plus bas de l'approbation européenne. **Au niveau européen, les risques aquatiques n'empêchent pas l'approbation d'un pesticide, si dangereux qu'il puisse être pour l'environnement. Bien sûr, cette pratique est illégale, mais la décision est prise au niveau politique lors d'une prétendue « comitologie », les réunions des commissions permanentes des représentants nationaux¹²⁴. Cela signifie que la plupart des décisions concernant les systèmes aquatiques sont prises au niveau national, de manière difficilement accessible. La Commission, elle, n'évalue pas ce qui se passe au niveau national et ignore si ses réglementations sont respectées ou non.** Les systèmes aquatiques artificiels n'ayant qu'une lointaine ressemblance avec les eaux de surface (qui contiennent de nombreux pesticides à la fois, accueillent une vie aquatique souvent limitée ou peu diversifiée, sont souvent polluées par des fertilisants ou faibles en oxygène, présentent des sédiments pollués, etc.), ils nous poussent à sous-estimer les risques réels. Tous les facteurs de stress additionnels que l'on retrouve généralement dans les eaux de surface agricoles très polluées ont été ignorés.

Le tableau ci-dessous (cf PowerPoint Theo Brock¹²⁵) le montre bien. Il s'agit d'un PowerPoint de présentation pour vendre l'idée du mésocosme, et prend donc des exemples aussi peu mauvais que possible. Le principe de la directive/réglementation européenne était de prendre l'organisme le plus sensible, et de s'en servir comme base pour établir des normes « sûres ». Mais les manipulations commencent dès la distribution de la sensibilité (approche statistique pour un niveau de base « sûr »), qui élimine les informations concernant les dommages pour l'organisme sous un certain seuil. Il ne s'agit pas de science mais d'une décision purement politique. Concernant les néonicotinoïdes, par exemple, la norme chronique « sûre » moyenne se situe à 0,516 µg/L pour les crustacés, alors que toutes les *Caenis robusta* (arthropodes) meurent sous 28 jours lorsqu'on atteint le seuil de 0,024 µg/L, vingt fois inférieur. Les mésocosmes ne protègent pas non plus, par exemple, des pyréthriinoïdes. Une valeur « sûre » de 6,3 ng/L nuit aux crustacés (1,9 ng/L, CE10) et aux poissons (<5 ng/L). On peut manipuler toujours plus les mésocosmes, en variant par exemple le nombre et la durée des expositions, le type et le nombre des organismes exposés, la mesure de la mortalité ou de la CE10, l'emploi de moyennes géométriques, le choix de paliers, et, bien sûr, la possibilité de « rétablissement ».

¹²⁴ http://ec.europa.eu/food/plant/standing_committees/sc_phytopharmaceuticals_en

¹²⁵ <https://www.efsa.europa.eu/en/events/event/131106>

Pesticide	Palier 1, peu d'organisme, exposition chronique	Palier 2A, plus d'organismes, chronique	Palier 3, mésocosme
Insecticide néonicotinoïde - effets	Chironomus riparius, 1,14 µg/L (28 j, EC10)	* Caenis robusta (crust.), 0,024 µg/L (28 j, mortalité) * Asellus aquatius (ins.), 1,0 µg/L (28 j, mortalité)	Option de seuil (pas de rétablissement) 0,05 µg/L (21 jours d'exposition, une seule application du pesticide).
Insecticide néonicotinoïde - norme (UF 10)	0,114 µg/L	0,0024 µg/L, resp. 0,1 µg/L	
Insecticide néonicotinoïde - approche en fonction de la moyenne géométrique		0,516 µg/L, resp. 2,469 µg/L	
Insecticide pyréthrianoïde	2,0 ng/L (21 j, NOEC)	* 1,9 ng/L, Crust., (Gammarus pulex) - 3 org. seulement ! * 45 ng/L Ins. (Chironomus riparius) - 1 seul org.!!!	* Option de seuil : 2,5 ng/L (4 à 6 semaines d'exposition) * Option de rétablissement, 6,3 ng/L (moins d'applications que sur le terrain); pas de poissons
Insecticide pyréthrianoïde - norme	0,2 ng/L	0,19 ng/L, resp 4,5 ng/L	
Pyrethroid insecticide - approche en fonction de la moyenne géométrique		0,313 ng/L	5,32 ng/L pour le poisson, montrant que les poissons sont atteints en-dessous du seuil de 5 ng/L.

e. Des chercheurs universitaires ou indépendants ont-ils émis une opinion sur la méthode de test ?

Les pesticides polluent les eaux de surface depuis des années. **Stehle et al.**¹²⁶ ont analysé les informations d'évaluation disponibles et conclu que, concernant les insecticides, les niveaux acceptables sont dépassés dans **44,7% des cas (n=1566)**. Il est évident que la mise en place (et la protection) des réglementations est défailante, non seulement au niveau européen où la protection des milieux aquatiques a été abandonnée, mais également au niveau national, où d'autres intérêts dominant manifestement.

La recherche montre également que les écosystèmes aquatiques sont en déclin. On observe un déclin continu des écosystèmes aquatiques¹²⁷ à cause de la présence de pesticides dans les rivières, cours d'eaux, canaux et fossés de toute l'Europe.

¹²⁶ Sebastian Stehle, Ralf Schulz, Pesticide authorization in the EU—environment unprotected?, Environ Sci Pollut Res (2015) 22:19632–19647

¹²⁷ Mikhail A. Beketov, Ben J. Kefford, Ralf B. Schäfer, and Matthias Liess, Pesticides reduce regional biodiversity of stream invertebrates, PNAS | July 2, 2013 | vol. 110 | no. 27 | 11039–11043

Depuis un certain temps, les chercheurs ont démontré que l'évaluation des risques liés aux pesticides pour les milieux aquatiques actuellement en vigueur est tout sauf protectrice. Schafer et al. (2007)¹²⁸ a montré que la structure et la fonction des systèmes aquatiques évolue.

Liess (2013)¹²⁹ est parvenu à la même conclusion, en pointant l'effet de « culmination » des pesticides. C'est pourquoi il faudrait remettre en question l'idée émise par l'EFSA que ses outils d'évaluation des risques sont « protecteurs » voire « surprotecteurs ».

Charley Krebs et Judy Myers¹³⁰ indiquent que les écologistes ont du mal à réaliser des prédictions, et se demandent si notre manque de clairvoyance dans ce domaine peut être dû, au moins partiellement, à la confiance accordée à des modèles simplifiés, à des microcosmes de laboratoire et à des études de terrain sur les mésocosmes. Ils parlent de « syndrome Volkswagen », se référant aux tentatives de Volkswagen de, disons, « simplifier » les résultats des tests d'émissions de ses véhicules : *« En écologie, nous avons toujours cherché à simplifier les systèmes en créant des modèles pleins de présuppositions, puis dans des expériences de laboratoire qui simplifient à outrance la réalité du monde. Bien sûr, il y a de bonnes raisons de le faire, car le monde est complexe ; mais je me demande si nous ne devrions pas demander un moratoire partiel sur ces recherches en effectuant une analyse pour déterminer à quel point nous nous sommes laissés distraire par des modèles simples, des populations de laboratoire simples, la communauté, des études d'écosystèmes de microcosmes et de mésocosmes. »*

f. La méthode a-t-elle été utilisée à tort dans l'application de décisions ?

On parle toujours beaucoup de la conception et de l'utilisation des cosmes. Concernant le cyprodinil¹³¹, l'étude a utilisé une conception vieillie, a inclus des poissons sans rapporter l'impact du pesticide sur eux et a réduit la population de zooplanctons pour tous les tests. Et pourtant, pour l'EFSA, ce mésocosme était acceptable.

On ne précise jamais si ces systèmes simulent adéquatement les pratiques des eaux agricoles (mélanges, organismes aquatiques, sédiments, oxygène, etc.). Leur utilisation reste dans une large mesure une boîte noire. Concernant l'imidaclopride (Admire¹³²), le produit disparaît à moitié du mésocosme en 6 à 15 jours. Dans les véritables eaux de surface, en particulier à proximité des serres, la vie aquatique y est exposée en permanence.

3.9 Seuil de préoccupation toxicologique (TTC).

a. Comment peut-on décrire le seuil de préoccupation toxicologique ?

Le TTC est un palier fixe d'exposition dont on présume qu'il ne présente pas de risques pour les humains. Ce palier est défini en appliquant un facteur 100 sur le cinquième centile le plus faible d'une courbe statistique de DSENO (dose maximale sans effet néfaste observable) pour les produits chimiques utilisés. Dans 95% des cas (si les bases de données étaient fiables et que la DSENO était fiable) où on applique le TTC pour un produit à la toxicité inconnue, le TTC a un effet protecteur, et pas dans les 5% de cas restants. L'EFSA approuve le TTC pour l'évaluation et la définition de priorités, mais, en réalité, il est utilisé dans l'évaluation des risques pour la décision finale. C'est le

¹²⁸ Schafer RB, Caquet T, Siimes K, Mueller R, Lagadic L, Liess M. 2007. Effects of pesticides on community structure and ecosystem functions in agricultural streams of three biogeographical regions in Europe. *Sci Total Environ* 382:272–285.

¹²⁹ Matthias Liess, Kaarina Foit, Anne Becker, Enken Hassold, Ida Dolciotti, Mira Kattwinkel, Sabine Duquesne, Culmination of low-dose 1 pesticide effects, *Environ Sci Technol*. 2013 Aug 6;47(15):8862-8. doi: 10.1021/es401346d.

¹³⁰ https://www.zoology.ubc.ca/~krebs/ecological_rants/the-volkswagen-syndrome-and-ecological-science/

¹³¹ <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/329>

¹³² <http://www.ctqb.nl/toelatingen/toelating?id=11483>

cas lorsque les métabolites des pesticides dans les eaux souterraines dépassent la norme (par défaut) de protection des eaux souterraines¹³³, permettant ainsi d'outrepasser de 7,5 fois la norme juridique.

b. Qui a développé le TTC ? Peut-on remonter à une origine américaine ?

Le TTC a été adopté et soutenu par le groupe de pression industriel ILSI à la fin des années 1990. Munro et ses collègues, des consultants industriels de Cantox et RIFM¹³⁴, ont commencé (sur la base de l'idée de paliers développée par la FDA américaine) à collecter des informations pour déterminer des paliers de TTC¹³⁵. Des experts et scientifiques rattachés à l'ILSI ont ensuite encouragé son utilisation¹³⁶. Un groupe d'experts de l'ILSI a été créé, et, en 1999, un atelier ILSI organisé à Paris¹³⁷.

c. Comment le TTC a-t-il été introduit et adopté dans la réglementation, en Europe et dans le monde ?

Le rapport de PAN Europe sur le TTC¹³⁸ décrit l'introduction et l'adoption du TTC par l'EFSA. Plusieurs experts du réseau de l'ILSI ont réussi à obtenir des sièges dans les panels de l'EFSA et pouvaient promouvoir l'adoption du TTC par elle.

Étonnamment, l'EFSA a participé à une réunion à huis clos avec l'ILSI en 2011, sans aucun autre acteur, et ce avant l'adoption du TTC. Devant le Médiateur européen, l'EFSA a tenté de masquer sa responsabilité dans l'organisation de cette réunion¹³⁹.

En 2014, l'EFSA a remarquablement organisé un « examen » de sa propre opinion sur le TTC, avec de nombreux experts relativement peu indépendants ou objectifs¹⁴⁰. À l'époque, l'OMS s'est trouvée subitement impliquée.

¹³³ <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/2799>

¹³⁴ I. C. MUNRO, R. A. FORD, E. KENNEPOHL and J. G. SPRENGER, Proposal for Establishing a Threshold of Concern, Food and Chemical Toxicology 34 (1996) 829-867

¹³⁵ Munro, I.C., Ford, R.A., Kennepohl, E., Sprenger, J.G., 1996. Correlation of structural class with no-observed-effect levels: a proposal for establishing a threshold of concern. Food Chem. Toxicol. 34, 829-867.

¹³⁶ R. KROES, C. GALLI, I. MUNRO, B. SCHILTER, L.-A. TRAN, R. WALKER and G. WUË RTZEN, Threshold of Toxicological Concern for Chemical Substances Present in the Diet: A Practical Tool for Assessing the Need for Toxicity Testing, Food and Chemical Toxicology 38 (2000) 255±312

¹³⁷ Report on Threshold of Toxicological Concern for Chemical Substances Present in the Diet, ILSI Europe Threshold of Toxicological Concern Task Force, 83 Avenue E. Mounier, Box 6, B-1200 Bruxelles, Belgique.

¹³⁸ PAN E report on TTC

¹³⁹ <http://www.pan-europe.info/press-releases/2014/03/european-ombudsman-condemns-food-authority-efsa-twice-maladministration>

¹⁴⁰ <http://www.efsa.europa.eu/en/events/event/141202>

Le tableau ci-dessous montre le réseau d'experts proches de l'ILSI et ayant réussi à intégrer des panels de réglementation et des réunions :

Lien ILSI / Promotion du TTC	Partie prenante à la réunion à huis clos EFSA/ILSI de 2011	Membre du groupe de travail chargé de la rédaction des opinions de l'EFSA, 2008-2012	Membre du groupe d'experts de l'EFSA sur l'examen du TTC, 2014
Barlow	Barlow	Barlow (présidente) (*)	
Boobis		Boobis	Boobis (**)
Bridges	Bridges	Bridges	
Galli		Galli	
Gundert Remy	Gundert Remy	Gundert Remy	Gundert Remy
Piersma	Piersma	Piersma	
Schlatter		Schlatter	Schlatter
Renwick	Renwick		Renwick
Felter	Felter		Felter (***)
Dewhurst	Dewhurst		Dewhurst
Cheeseman	Cheeseman		Cheeseman

(*) Mme Barlow, présidente du groupe de travail de l'EFSA, a été impliquée dans un cas d'inconduite scientifique¹⁴¹, (**) M. Boobis a été exclu des panels de l'EFSA en 2012 en raison de graves conflits d'intérêts (président du Conseil de surveillance de l'ILSI) et (***) Mme Felter est employée par P&G

d. Comment le TTC est-il utilisé aujourd'hui et quelles en sont les conséquences pour la protection des humains et de l'environnement ?

Le TTC est aujourd'hui utilisé lorsque les procédures de tests pour les pesticides sont lacunaires concernant les métabolites et les isomères, et lorsque les métabolites dépassent les normes pour les eaux souterraines¹⁴².

Le TTC est également utilisé pour les tests d'additifs alimentaires, de cosmétiques et d'autres produits avec des informations lacunaires.

e. Des chercheurs universitaires ou indépendants ont-ils exprimé une opinion sur l'utilisation du TTC ?

Les chercheurs universitaires ne sont pas intéressés par un outil de réglementation comme le TTC. **Le seul chercheur à s'être penché sur la question, le professeur Millstone, a considéré que le texte n'était pas scientifique, qu'il choisissait ses faits, ignorait délibérément de nombreuses recherches et se fondait sur des suppositions et des vœux pieux plus qu'autre chose**¹⁴³.

¹⁴¹ Changing Conclusions on Secondhand Smoke in a Sudden Infant Death Syndrome Review Funded by the Tobacco Industry, Elisa K. Tong, Lucinda England, and Stanton A. Glantz, PEDIATRICS Vol. 115 No. 3 March 2005

¹⁴²http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/approval_active_substances/guidance_documents/active_substances_en.htm hidden under "guidance" and "fate and behaviour": Assessment of the relevance of metabolites in groundwater

¹⁴³ Lettre du prof. Millstone à l'EFSA, 15 mars 2015.

f. Le TTC est-il utilisé à tort dans l'application de décisions ?

Le TTC est également utilisé abusivement. L'opinion de l'EFSA évoque le dépistage et l'établissement de priorités ; en réalité, le TTC est utilisé comme un outil d'évaluation finale des risques (sûr/pas sûr).

3.10. Évaluation probabiliste des risques liés aux résidus de pesticides dans l'alimentation.

a. Comment peut-on décrire la méthode probabiliste ?

Lors de l'évaluation des risques liés aux résidus de pesticides dans l'alimentation, on utilise généralement une méthode déterministe. **Les seuils acceptables (limites maximales de résidus ou LMR) sont comparés aux régimes possibles en Europe, les effets sont comparés aux normes sanitaires, DJA chronique (dose journalière acceptable) ou ARfD (dose de référence aiguë). Dans un calcul plus poussé (en cas de dépassement de la DJA ou de l'ARfD), on peut utiliser une exposition moyenne pour les humains (sur la base des données de surveillance).** Pour l'évaluation des risques cumulatifs, ce genre de procédure déterministe est tout à fait possible si l'exposition aux résidus de pesticides fonctionne de manière cumulative (évaluation cumulative par groupes¹⁴⁴), qu'elle est couplée à des informations sur les régimes alimentaires et qu'elle est comparée aux normes sanitaires. Cependant, cela signifie que les pesticides du groupe cumulatif dépassent les normes sanitaires. C'est pourquoi **on recommande d'utiliser une approche probabiliste plutôt que déterministe**¹⁴⁵. **Il s'agit d'une simulation entre les données d'exposition et de régimes, donnant une courbe de probabilité.** Cette courbe est tronquée à un certain niveau qui sera utilisé pour évaluer la sûreté d'un aliment.

b. Qui a développé ce critère ? Peut-on remonter à une origine américaine ?

Le modèle probabiliste était discuté en Europe, mais relativement peu utilisé. L'EPA américaine, en revanche, a utilisé des méthodes probabilistes pour la distribution des informations de consommation dans l'évaluation des risques liés aux pesticides dans l'alimentation. En 1998, l'ILSI a conclu que le modèle probabiliste devait servir de méthode pour l'exposition agrégée¹⁴⁶. Cette méthode a ensuite été raffinée par l'institut néerlandais RIKILT (institut de recherche de l'université de Wageningen) pour l'exposition cumulative¹⁴⁷. **Le groupe de pression industriel ILSI a ensuite cherché à encourager l'utilisation d'un modèle probabiliste**¹⁴⁸ et fait participer (à hauteur de 754 000 euros) le RIKILT au programme FOSIE, soutenu financièrement par l'Europe ; ce programme a proposé d'utiliser un modèle probabiliste pour l'évaluation des risques alimentaires, et faisait intervenir des experts proches de l'ILSI, tels que Renwick, Boobis, Kleiner et Barlow. La situation s'est répétée pour le programme Acropolis, financé par le contribuable européen (3 000 000 d'euros) sur le modèle probabiliste, coordonné par le trader alimentaire Freshfel, avec, à nouveau, tout un panel d'experts issus de l'ILSI, comme Boobis, Meek et Moretto¹⁴⁹. C'est toujours le cas aujourd'hui avec le programme Euromix (8 000 000 d'euros), un programme d'instituts nationaux coordonné par les Pays-Bas.

¹⁴⁴ <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/3293>

¹⁴⁵ <http://www.efsa.europa.eu/en/press/news/160127>

¹⁴⁶ ILSI, 1998. Aggregate Exposure Assessment, An ILSI Risk Science Institute Workshop Report. ILSI Press, Washington, DC.

¹⁴⁷ P. E. Boon, H. van der Voet and J. D. van Klaveren, Validation of a probabilistic model of dietary exposure to selected pesticides in Dutch infants, Food Additives and Contaminants, Vol. 20, Supplement 1 (October 2003), pp. S36-S49

¹⁴⁸ R. Kroes, D. Müller, J. Lambe, M.R.H. Lo'wik, J. van Klaveren, J. Kleiner, R. Massey, S. Mayer, I. Urieta, P. Verger, A. Visconti, Assessment of intake from the diet, Food and Chemical Toxicology 40 (2002) 327-385

¹⁴⁹ [PAN report A Poisonous injection](#)

c. Comment ce critère d'évaluation a-t-il été introduit et adopté dans la réglementation, en Europe et dans le monde ?

C'est d'abord à l'OMS que ce critère a été adopté. Les personnes liées à l'industrie ou employées par elle, comme Boobis, Meek, Kleiner, Olin ou Rodriguez, étaient en fait plus nombreuses que les autres participants des petits groupes de préparation de l'OMS¹⁵⁰.

Une discussion OMS/IPCS de 2007 à Berlin est devenu un cadre OMS/IPCS dans un article publié¹⁵¹. Ce cadre a fait peser sur le législateur la charge de prouver un comportement cumulatif et a encouragé une évaluation probabiliste des risques comme palier supérieur dans les évaluations cumulatives. La coopération renforcée entre l'OMS et des groupes industriels comme l'ILSI continue. En 2011, une réunion OMS/OCDE/ILSI a été organisée à Paris pour débattre de l'exposition cumulative ; encore une fois, on retrouve les noms connus de Boobis, Meek, Moretto, et ceux d'autres employés de l'industrie.

Plusieurs de ces personnes se sont portées candidates pour participer aux panels de l'EFSA. Boobis et Moretto ont réussi à faire partie du panel PPR de l'EFSA sur l'évaluation cumulative et travaillent dans une direction similaire à celle du cadre de l'OMS. Il a fallu attendre l'intervention de la Commission européenne en 2011 pour que soit abandonné le niveau déraisonnable de preuve que le panel PPR avait adopté. L'utilisation de l'évaluation cumulative par groupes, la première ligne de défense du panel contre l'introduction de l'évaluation cumulative, est alors démolie. Cependant, le panel se concentre dès lors sur l'évaluation probabiliste pour réduire les effets des évaluations cumulatives sur l'utilisation des pesticides. Tout ceci s'est principalement passé dans le cadre du programme Acropolis, financé par l'UE, avec, à nouveau, les mêmes personnes. L'évaluation probabiliste des risques est désormais recommandée également par l'EFSA¹⁵² et la Commission européenne.

d. Comment ce critère d'évaluation est-il utilisé aujourd'hui et quelles en sont les conséquences pour la protection des humains et de l'environnement ?

Utilisé actuellement dans les essais en laboratoires ; les véritables décisions sur les apports et niveaux acceptables sont renvoyées aux gestionnaires des risques, c'est-à-dire la Commission européenne et les États membres de la commission permanente¹⁵³.

e. Des chercheurs universitaires ou indépendants ont-ils émis une opinion sur l'utilisation d'un modèle probabiliste d'évaluation des risques ?

Les chercheurs universitaires utilisent le modèle probabiliste, mais pas pour l'évaluation des risques. Celui-ci contient plusieurs éléments politiques, comme un seuil arbitrairement défini et des décisions politiques sur les apports (une limite de détection inférieure est-elle nulle ?). Aucun chercheur universitaire n'a évalué l'approche de l'EFSA et des consortiums financés par l'UE. **PAN Europe considère que le modèle probabiliste sur la base d'informations de surveillance nationales est irréaliste (les consommateurs n'achètent pas leur alimentation dans chaque magasin du pays mais se limitent en général à un ou deux magasins) et que le modèle probabiliste permet de choisir des seuils sans lien avec la protection nécessaire pour les humains.** Son avis est cependant ignoré.

¹⁵⁰ PAN report A Poisonous injection

¹⁵¹ M.E. (Bette) Meek, Alan R. Boobis, Kevin M. Crofton, Gerhard Heinemeyer, Marcel Van Raaij, Carolyn Vickers, Risk assessment of combined exposure to multiple chemicals: A WHO/IPCS framework, *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 60 (2011) S1–S14.

¹⁵² <http://www.efsa.europa.eu/en/press/news/160127>

¹⁵³ http://ec.europa.eu/food/plant/standing_committees/sc_phytopharmaceuticals/index_en.htm

f. La méthode est-elle utilisée à tort dans l'application de décisions ?

Le modèle probabiliste d'évaluation des risques cumulatifs attend depuis 12 ans déjà l'introduction définitive de l'évaluation des risques cumulatifs par l'EFSA.

3.11. Équivalence en substance (sûreté des OGM).

a. Comment peut-on décrire la méthode ?

Selon l'OCDE¹⁵⁴, « l'équivalence en substance est un concept d'abord défini dans une publication de l'OCDE en 1993, qui rappelle que l'évaluation d'un nouvel aliment, en particulier un aliment génétiquement modifié, devrait démontrer que l'aliment est aussi sûr que son homologue traditionnel ». C'est pourquoi, **si un nouvel aliment ou composant alimentaire est déclaré « substantiellement équivalent » à un aliment ou composant alimentaire existant, les évaluations de sûreté et de valeur nutritionnelles sont également considérées comparables et peuvent être traitées de manière identique.**

b. Qui a développé cette méthode ? Peut-on remonter à une origine américaine ?

Dès 1996, le groupe de pression industriel ILSI s'est prononcée favorablement à l'évaluation de sûreté des OGM¹⁵⁵ sur la base du principe d'équivalence en substance, développé au sein d'un groupe de travail non divulgué. En 1997, l'organisation a lancé une « task force sur les aliments nouveaux » ; en 1998, l'ILSI a organisé un atelier sur les méthodes d'évaluation des aliments nouveaux dérivés d'organismes génétiquement modifiés, dont des dizaines d'intervenants étaient employés par l'industrie, avec un article signé Kleiner et Neumann. L'expert néerlandais Harry Kuiper (Rikilt, rattaché à l'université de Wageningen) a joué le rôle de rapporteur de la réunion. Dès 2001, Kuiper et ses collègues Kleter et Kok ont travaillé pour la task force de l'ILSI, aux côtés d'employés et de consultants de l'industrie comme Munro¹⁵⁶. Parallèlement, Kuiper travaillait pour le programme ENTRANSFOOD, financé par l'UE et soutenu par la Commission européenne et l'industrie, et travaillant sur le même sujet¹⁵⁷. Tout en travaillant pour l'ILSI, Kuiper a publié plusieurs articles proposant une « évaluation comparative » (une nouvelle appellation de la vieille « équivalence substantielle ») pour l'évaluation des risques liés aux OGM. **Les plantes « traditionnelles » et OGM sont considérées équivalentes si aucune différence significative n'est mise en évidence par une comparaison des principaux composants de la plante. Cela simplifie l'évaluation des risques et évite une évaluation plus exhaustive.** Le concept a ensuite été discuté au sein d'un groupe de travail OMS/FAO en 2000, sous la présidence de Kuiper. De 2001 à 2003, le concept d'équivalence substantielle prend sa forme finale grâce à Kuiper et à ses collègues.

c. Comment la méthode a-t-elle été introduite et adoptée dans la réglementation, en Europe et dans le monde ?

En 2003, l'EFSA a lancé un nouveau panel sur les OGM. Sans surprise, Kuiper en est désigné président. Le personnel de l'EFSA était dirigé par Suzy Renckens, qui, en 2008, s'est recyclée chez Syngenta. D'autres experts proches de l'industrie ont travaillé à l'élaboration de la ligne directrice de l'EFSA pour les OGM. Kuiper et Kleter étaient encore membres du panel de l'EFSA sur les OGM en 2010 (tout en travaillant pour l'ILSI) et y ont exercé une grande influence. **L'ILSI a déclaré que les lignes directrices de l'EFSA et de l'OMS sont un succès à mettre à son propre crédit¹⁵⁸.** Les évaluations d'équivalence en substance de l'EFSA utilisent une base de données de l'ILSI, un conflit d'intérêts évident. L'équivalence substantielle (ES) est aujourd'hui utilisée dans le monde entier pour

¹⁵⁴ <https://stats.oecd.org/glossary/index.htm>

¹⁵⁵ D. A. JONAS, E. ANTIGNAC, J.-M. ANTOINE, H.-G. CLASSEN, A. HUGGETH, I. KNUDSEN, J. MAHLER, T. OCKHUIZEN, M. SMITH, M. TEUBER, R. WALKER and P. DE VOGEL, The Safety Assessment of Novel Foods, Food and Chemical Toxicology 34 (1996) 931-940

¹⁵⁶ <https://www.testbiotech.org/en/node/426>

¹⁵⁷ <https://www.testbiotech.org/en/node/426>

¹⁵⁸ <https://www.testbiotech.org/en/node/426>

évaluer les OGM et est au cœur des débats. Le soja génétiquement modifié est substantiellement équivalent à un soja "naturel", mais les tests montrent que le premier contient 12 à 14% d'isoflavones en moins. L'isoflavone est un composé qui joue un rôle dans le métabolisme des hormones sexuelles.

d. Comment la méthode est-elle utilisée aujourd'hui et quelles en sont les conséquences pour la protection des humains et de l'environnement ?

On compare la composition des OGM avec les variétés non génétiquement modifiées pour examiner les niveaux de certains composés de base, comme les carbohydrates, les protéines ou les matières grasses. Si les niveaux sont dans le même écart, le produit OGM est considéré comme substantiellement équivalent à son équivalent non OGM. Malgré l'approche décontractée utilisée dans ces évaluations comparatives, celles-ci révèlent souvent des différences significatives de composition entre les produits OGM et les bases de données comparatives utilisées par l'entreprise demandant l'approbation de l'OGM. Cela montre que les propriétés des OGM sont trop différentes des données des comparateurs d'organismes non modifiés, y compris lorsqu'il s'agit de données de contrôle historiques. Mais, même dans les cas extrêmes, selon les scientifiques qui ont travaillé dans les organes de réglementation, les divergences sont éliminées sous prétexte de « non-pertinence biologique »¹⁵⁹.

Le test de toxicité des OGM qui pourrait mettre fin à toute discussion (que l'industrie refuse entre autres à cause des coûts) a rencontré une franche hostilité. Le professeur Seralini a été vivement attaqué par l'industrie¹⁶⁰ lorsqu'il a démontré le développement de tumeurs chez les rats dans des études sur les OGM.

La question de savoir si les OGM sont plus toxiques que leurs équivalents non modifiés reste sans réponse. Plusieurs scientifiques ont publié des articles montrant des effets nocifs ; cependant, la plupart des OGM sont approuvés simplement sur la base d'une équivalence substantielle. Aucune bonne réponse n'est donc disponible. Si l'on se base sur le principe de précaution, et comme aucun test de toxicité n'a été réalisé, les OGM sont un sujet de préoccupation.

e. Des chercheurs universitaires ou indépendants ont-ils émis une opinion concernant la méthode ?

Plusieurs l'ont fait. Le professeur Millstone déclare que « l'équivalence substantielle est un concept pseudo-scientifique ; c'est en fait un jugement commercial et politique qui se fait passer pour scientifique. En outre, il est anti-scientifique, car il a tout d'abord été créé pour fournir une excuse au manque de tests biochimiques ou toxicologiques. »

f. La méthode a-t-elle été utilisée à tort dans l'application de décisions ?

La méthode a été conçue pour éviter les tests contemporains de toxicité.

3.12. Adverse Outcome Pathway.

a. Comment peut-on décrire cette méthode ?

La méthode des Adverse Outcome Pathways (AOP) constitue une alternative aux tests sur les animaux. Elle a profité de l'interdiction des tests sur les animaux pour les cosmétiques en Europe.

Les AOP cherchent à élucider les mécanismes d'action et autres éléments clés dérivant de l'exposition d'organismes à un produit chimique et conduisant à des effets indésirables. **Des tests in vitro et d'autres études mécanistiques pourraient aider à identifier le mécanisme d'action permettant de trouver les éléments clés indiquant que des effets indésirables pourraient**

¹⁵⁹ <http://earthopensource.org/earth-open-source-reports/gmo-myths-and-truths-2nd-edition/>

¹⁶⁰ <http://www.motherearthnews.com/natural-health/nutrition/gmo-safety-zmqz13amzsto>

se manifester. L'OCDE, comme elle l'explique dans sa ligne directrice, « *croit que les AOP fournissent une structure utile permettant d'encadrer les connaissances actuelles, d'identifier des incertitudes clés et des priorités de recherche et nous permettent d'améliorer les approches prédictives nécessaires pour faire progresser l'écotoxicologie de réglementation*¹⁶¹. »

Les AOP d'un effet toxique sont décrits mais jamais validés. On ne sait pas à quel point on peut leur faire confiance pour prédire la toxicité d'un produit chimique inconnu, et aucun effort n'est fait pour valider les AOP. C'est à l'utilisateur final des AOP (le législateur national) de décider à quel point il fait confiance à cet outil. Pourtant, cette méthode est développée au niveau de l'OCDE et publiée dans les documents officiels de l'OCDE.

b. Qui a conçu cette méthode ? Peut-on remonter à une origine américaine ?

L'industrie chimique et les groupes de bien-être animalier sont à la base de l'AOP et bénéficient du soutien de plusieurs agences gouvernementales (EPA américaine, JRC européen). En Europe, le groupe composite des cosmétiques chimiques Colipa a été lancé en 2005. Il travaille sur l'AOP au sein d'un partenariat public-privé avec la Commission européenne, utilisant ainsi de l'argent public destiné à la recherche européenne. D'autres groupes industriels ont rejoint ce groupe (ILSI, Ecetoc), ainsi que des groupes de défense des animaux et des experts de l'EPA. Les autres acteurs ont été écartés des réunions auxquelles avaient principalement été invités des employés de l'industrie (Dow, Novartis, BASF, etc.) et des experts du groupe de pression industriel ILSI (Meek, Boobis)¹⁶². Il semblerait qu'un réseau d'industriels et de législateurs, avec la participation du JRC, de l'EFSA, de l'ECHA, de l'OCDE et l'industrie¹⁶³, ait pris des décisions sur des questions fondamentales sans consulter les responsables politiques ni le public.

L'AOP se fonde sur les idées d'évaluation des risques décrites par l'Académie nationale des sciences américaine dans son document « *Toxicity testing in the 21st century: a vision and a strategy* ». Les réunions de l'OCDE sont ouvertes au public et aux acteurs, mais dominées par ceux qui ont le plus de ressources, c'est-à-dire les mêmes personnes de l'industrie, de l'EPA et du JRC.

c. Comment cette méthode a-t-elle été introduite et adoptée dans la réglementation, en Europe et dans le monde ?

L'introduction et l'adoption de plusieurs AOP par l'OCDE a ouvert la voie à leur utilisation dans les évaluations des risques. Les AOP ou certains de leurs éléments se sont frayés un chemin dans toutes sortes d'opinions et de lignes directrices. C'est le cas pour l'EFSA (« *AOP's for developmental neurotoxicity*¹⁶⁴, *OECD/EFSA Workshop on Developmental Neurotoxicity (DNT): the use of non-animal test methods for regulatory purposes* », Bruxelles, 18 octobre 2016) et sa ligne directrice sur les pesticides perturbateurs endocriniens¹⁶⁵. Les AOP ne sont pas formellement adoptés ni inclus dans une réglementation, mais les législateurs et panels d'experts défendant les AOP ont tenté d'en faire un outil d'évaluation des risques.

¹⁶¹ PAN Europe report on AOP page 18

¹⁶² Maurice Whelan, Melvin Andersen, Toxicity Pathways – from concepts to application in chemical safety assessment, JRC Report EUR 26389 EN, 2013

¹⁶³ Elisabet Berggren, Patric Amcoff, Romualdo Benigni, Karen Blackburn, Edward Carney, Mark Cronin, Hubert Deluyker, Françoise Gautier, Richard S. Judson, Georges E.N. Kass, Detlef Keller, Derek Knight, Werner Lilienblum, Catherine Mahony, Ivan Rusyn, Terry Schultz, Michael Schwarz, Gerrit Schürmann, Andrew White, Julien Burton, Alfonso M. Lostia, Sharon Munn, and Andrew Worth, Chemical Safety Assessment Using Read-Across: Assessing the Use of Novel Testing Methods to Strengthen the Evidence Base for Decision Making, volume 123 | number 12 | December 2015 • Environmental Health Perspectives

¹⁶⁴ <https://www.efsa.europa.eu/en/events/event/161018b>

¹⁶⁵ <https://www.efsa.europa.eu/en/supporting/pub/1210e>

d. Comment la méthode est-elle utilisée aujourd'hui et quelles en sont les conséquences pour la protection des humains et de l'environnement ?

Les AOP servent d'outil absolu dans l'évaluation des risques et de fondement aux conclusions, au lieu d'être utilisés comme une indication d'un outil prédictif. Plus inquiétant encore, les AOP sont utilisés pour supplanter les résultats de tests sur des animaux¹⁶⁶. Le problème n'est pas tant que les AOP « officiels » publiés par l'OCDE soient utilisés, mais que des AOP partiels ou conçus en interne (ne prenant en compte que la ressemblance structurelle, QSAR, ou seulement une partie du mécanisme d'action) soient inclus sans plus de discussion.

On ignore à quel point les AOP protègent, car on ne connaît pas leur fiabilité et ils ne sont pas validés. Quoi qu'il en soit, on peut s'attendre à une protection moindre en cas d'utilisation abusive.

e. Des chercheurs universitaires ou indépendants ont-ils émis une opinion sur cette méthode ?

Au niveau de l'OCDE, de nombreux experts sont impliqués ; en général, cependant, ils soutiennent les AOP (dont ils sont adeptes) et n'en sont pas très critiques. Les chercheurs du monde académique s'y intéressent, mais s'intéressent peu à leur application dans l'évaluation des risques.

La plupart des chercheurs universitaires se montrent critiques envers les AOP, et rappellent que les effets de mélanges ne sont pas pris en compte, que les AOP se concentrent sur les opérateurs plutôt que sur le public et que plus de 100 experts oncologues ont averti que notre compréhension des mécanismes d'action est si limitée que les AOP sous-estiment les risques¹⁶⁷.

f. La méthode est-elle utilisée à tort dans l'application de décisions ?

Oui. Les AOP sont utilisés abusivement pour ignorer les résultats de tests sur les animaux, en particulier dans plusieurs opinions de l'EFSA sur des pesticides individuels¹⁶⁸, ainsi que pour discréditer des effets observés dans des études épidémiologiques sur les liens entre pesticides et maladie de Parkinson¹⁶⁹. **L'EFSA considère actuellement les AOP comme un outil générique d'évaluation des risques.** C'était le cas pour les études épidémiologiques sur la maladie de Parkinson, mais également pour d'autres études épidémiologiques¹⁷⁰. Bien qu'il s'agisse du « test de sûreté » le plus réaliste disponible, l'EFSA ignore depuis 2004 les études épidémiologiques. Comme l'opinion du CIRC sur le glyphosate repose principalement sur des études épidémiologiques, il existe une forte pression pour en tenir compte¹⁷¹. L'EFSA a d'abord pensé à rédiger une très longue liste de conditions¹⁷² pour la prise en compte des études épidémiologiques (niveau connu d'exposition, etc.), mais cela aurait été trop limitant. Aujourd'hui, l'EFSA se tourne vers les AOP.

¹⁶⁶ PAN Europe report on AOP

¹⁶⁷ PAN Europe report on AOP

¹⁶⁸ PAN Europe report on AOP

¹⁶⁹ <https://www.efsa.europa.eu/en/supporting/pub/955e>

¹⁷⁰ <https://www.efsa.europa.eu/en/press/news/170612>

¹⁷¹ https://www.iarc.fr/en/media-centre/iarcnews/2016/glyphosate_IARC2016.php

¹⁷² <https://www.efsa.europa.eu/en/supporting/pub/798e>

Résumé de l'analyse, première partie.

Méthode / Chapitre	HR – 3.1	MOE – 3.2	Rétablissement – 3.3	HCD – 3.4	EOGRTS – 3.5	Métabolites – 3.6
Acteurs du développement et/ou de la promotion ? (date)	ILSI	ILSI, depuis 2002	L'industrie et des experts nationaux (Heimbach, P. Oomen) dans des réunions ESCORT	NTP américain ; entreprises industrielles (Bayer, BASF, Novartis, Sanofi, etc.)	ILSI et sa branche ACSA/HESI	Le SCP en 1999. Rôle prééminent du TTC encouragé par l'ILSI. « Mini » évaluation des métabolites, nombreuses possibilités d'échapper à la réglementation.
Principaux experts favorables aux thèses de l'industrie	Meek, Boobis****, Schlatter, Vickers (*) (OMS)	Renwick, Schlatter, Benford, Barlow****, Bridges, Larsen, Greim	Candolfi, Neumann, Romijn, etc.	Rittinghausen (Fraunhofer Inst.), Niemann (BfR), Greim, Edler,	Cooper, Barlow****, Lewis, Van Ravenswaaij, Koeter (EFSA)	Liens de l'ILSI dans le SCP, Moretto, Dybing.
Origine américaine ?	Oui, EPA	Oui, EPA		Oui, NTP	Oui, ACSA/HESI	Oui, TTC
Infiltration de panels européens (EFSA) ? (adoption)	Non (pas d'opinion spécifique sur HR)	Oui, opinion de l'EFSA, Renwick, Schlatter, Bridges, Greim, Larsen, Barlow****	Oui, dans l'OEPP	Non	Non	Probablement dans le SCP puis à l'EFSA (Boobis****, Barlow****, Moretto*****)
Infiltration de panels mondiaux ?	Oui, PICs, OMS	Oui, OMS, en lien avec la réunion EFSA/ILSI de 2005	Oui, plusieurs réunions SETAC/OEPP (ESCORT, HARAP, CLASSIC)	Non	Oui, OCDE	Non
Réunions à huis clos avec des législateurs/l'EFSA/l'industrie ?		Oui, en 2005, uniquement entre l'industrie et les législateurs	Oui, ESCORT 1,2,3 et HARAP/CLASSIC ; industrie et experts nationaux invités	Dans la préparation de décisions de l'industrie de communiquer à chaque étape avec RMS/SANTE/EFSA	Non	Non
Outil financé par le contribuable ?	Non	Oui, 754 000 euros (programme -cadre européen)	Non	Non	Non	Non
Examen par des chercheurs universitaires indépendants ?	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Traces d'utilisation abusive ?	Oui, nombreuses dans les décisions sur les pesticides	Oui, utilisation pour les substances génotoxiques et les impuretés alimentaires	Oui, ...	Oui, à grande échelle dans l'évaluation des risques actuelle, élimination des contrôles « réels » en cas d'effets négatifs	Limitées. Le promesse de rendre l'EOGRTS plus versatile (y compris DNT et DIT) ne s'est pas concrétisée.	Oui, même en-dehors des lignes directrices, en particulier au début par MS et le panel PPR de l'EFSA, puis un peu moins par les opinions du personnel de l'EFSA

Résumé de l'analyse, seconde partie.

Méthode / Chapitre	Abeilles – 3.7	OGM – 3.11	COSMES – 3.8	TTC – 3.9	PRA – 3.10	AOP – 3.12
Acteurs du développement et/ou de la promotion ? (date)	Groupes de travail OEPP, IPCBR (domination industrielle, Bayer, Syngenta)	Industrie/ILSI	Cosmes utilisés pendant longtemps comme aux États-Unis; encouragés par l'industrie des pesticides	Consultants indépendants en 1996 ; encouragé par l'ILSI en 1998	Institut néerlandais vers 2000 ; encouragé par l'ILSI en 1998	NAS ILSI Colipa Ecetoc JRC
Principaux experts favorables aux thèses de l'industrie	Helen Thompson, Anne Alix, P.Oomen, Jens Pistorius, et 6 employés de l'industrie, Syngenta, Bayer, Dow	Kuiper, Keter, Kok, Phipps, Jany, nombreux employés de l'industrie, Kleiner***, Munro	Brock, Heger, Streloke, nombreux employés de l'industrie (Heimbach, Maund, Arnold, Giddings)	Boobis****, Renwick, Barlow****, Bridges, Gundert-Remy, Schlatter	Boobis****, Meek, Kleiner***, Moretto*****	Boobis****, Meek, Vickers(*), Greim, Deluyker (**), Cronin, Whelan, nombreux employés de l'industrie
Origine américaine ?	Non	Non, industrie à l'OCDE	Partiellement	Oui, FDA	Oui, EPA	Oui, NAS
Infiltration de panels européens (EFSA) ? (adoption)	Oui, Thompson, Alix, Pistorius dans le groupe de travail PPR	Oui, Kuiper dans le panel EFSA	Oui, à l'OEPP, Brock dans le panel PPR et le groupe de travail sur l'évaluation des risques aquatiques	Oui, panels EFSA PPR panel, adoption en 2012	Oui, EFSA de 2006 à nos jours; adoption en 2016	Oui, JRC, partenariat public-privé, 2005
Infiltration de panels mondiaux ?	Oui, l'OEPP inclut des pays africains et asiatiques	Oui, Kuiper à l'OMS	Oui, SETAC; HARAP et CLASSIC financés par l'OCDE	Oui, EFSA/OMS, 2014	Oui, OMS, 2007-2011	Accès aux réunions de l'OCDE, Meek, Whelan
Réunions à huis clos avec des législateurs/l'EFSA/l'industrie ?	?	?	Oui, nombreuses réunions SETAC, donc HARAP (1998) et CLASSIC (1999).	Oui, 2011, EFSA/ILSI	Oui, 2011, réunion OMS/OCDE/ILSI à Paris	Oui, réunions JRC-industrie sur AOP
Outil financé par le contribuable ?	Non, réunions IPCBR financées par l'industrie		Partiellement ; HARAP et CLASIC partiellement financées par l'OCDE et la Commission européenne	Non	Oui, 3 programmes européens, pour un total de plus de 11M d'euros	Oui, plus de 50 millions d'euros en fonds européens pour la recherche
Examen par des chercheurs universitaires indépendants ?	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Traces d'utilisation abusive ?	Utilisation abusive à grande échelle d'outils non scientifiques	Utilisation abusive à grande échelle d'outils non scientifiques	Violation des principes des cosmes (simulation de situations réelles)	Oui, évaluation des risques complète plutôt que dépistage		Oui, en ignorant les résultats des tests sur les animaux

(*) au secrétariat de l'OMS ; publie régulièrement avec des experts de l'industrie ou liés à l'industrie, à l'instar de sa collègue Angelika Tritscher (anciennement de Nestlé) ; nombreuses relations avec l'ILSI ;

(**) Deluyker fait aujourd'hui partie de la direction de l'EFSA, et a auparavant travaillé pour l'industrie (Pharmacia et Upjohn) ;

(***) Aujourd'hui dans l'équipe de direction de l'EFSA, après un passage par le groupe de pression ILSI ;

(****) Président du Conseil de direction de l'ILSI pendant de nombreuses années ;

(*****) Connu pour avoir changé les conclusions scientifiques d'études en faveur de l'industrie du tabac ;

(*****) Longtemps membre de panels de réglementation (SCP, EFSA) ; récusé par l'EFSA pour conflits d'intérêt financiers.

Chapitre 4. Conclusions

Dans 11 des 12 cas analysés (92%), l'industrie ou un groupe de pression industriel (comme l'ILSI) a développé et/ou encouragé la méthode concernée pour son utilisation dans la réglementation ;

- Dans 8 des 12 cas (57%), on peut remonter à une origine américaine évidente ;
- Dans 9 des 12 cas (75%), l'industrie ou des experts liés à l'industrie ont réussi à obtenir un siège dans les panels européens qui décidaient du choix des méthodes à employer ;
- Dans 9 des 12 cas (75%), l'industrie ou des experts liés à l'industrie ont réussi à obtenir un siège dans les panels mondiaux qui décidaient du choix des méthodes à employer ;
- Dans 6 des 12 cas (50%), les législateurs ou l'EFSA ont participé à des réunions à huis clos avec l'industrie concernant la conception des méthodes ;
- Dans 3 des 12 cas (25%), l'outil a été financé par le contribuable dans des partenariats public/privé (comme FP7) ;
- Dans 11 des 12 cas (92%), la méthode a été utilisée abusivement et a contribué à diminuer la protection du public ; et
- Dans 0 des 12 cas (0%), la méthode a été évaluée par des chercheurs universitaires indépendants.

Chapitre 5. Nos recommandations.

- **Toutes les méthodes d'évaluation des risques doivent être immédiatement réévaluées par un panel indépendant de chercheurs universitaires** (nommés par des organismes scientifiques officiels, comme la société endocrine) ; les scientifiques doivent activement publier des résultats de leurs études expérimentales (pas des commentaires, opinions ou rapports de réunions) ;
- **Tout biais méthodologique ou toute utilisation abusive des découvertes scientifiques contemporaines devrait mener au rejet et à la redéfinition des méthodes ;**
- La conception de lignes directrices pour un usage propre (EFSA) est un conflit d'intérêts ;
- **Une méthode nouvelle doit être créée ou repensée par un panel indépendant de chercheurs universitaires, sur la base des connaissances scientifiques actuelles**, et cela doit constituer une procédure normale ;
- **L'EFSA devrait imposer immédiatement une politique stricte concernant les conflits d'intérêts** et exclure tout expert présentant un conflit d'intérêts financier, quel que soit le champ de son expertise ;
- **L'EFSA devrait toujours traiter toutes les parties également et garantir l'équilibre numérique entre les forces commerciales et non commerciales.**