



HAL
open science

Pour une gestion alerte du risque chimique - Risques (éco)toxicologiques pour les êtres humains et l'environnement dans une logique de biodiversité

Nathalie Bonvallot, Sara Brimo, Philippe Boudes, Xavier Coumoul, Soraya
Duboc, Christian Mougin, Bernard Salles

► To cite this version:

Nathalie Bonvallot, Sara Brimo, Philippe Boudes, Xavier Coumoul, Soraya Duboc, et al.. Pour une gestion alerte du risque chimique - Risques (éco)toxicologiques pour les êtres humains et l'environnement dans une logique de biodiversité. [0] Commission nationale de la déontologie et des alertes en matière de santé publique et d'environnement (cnDAspe). 2021, 129 p. hal-03418000

HAL Id: hal-03418000

<https://hal.inrae.fr/hal-03418000>

Submitted on 25 Oct 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Membres du groupe de travail

Nathalie Bonvallet, Enseignant chercheur, Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique EHESP, Irset : Institut de Recherche en santé, environnement, travail (Inserm UMR_S1085). *Toxicologie, santé publique, évaluation des risques liés aux mélanges.*

Sara Brimo, Membre du Haut Conseil de la Santé Publique (CSRE), Maître de conférences à l'Ecole de droit de la Sorbonne, Université Paris 1 Panthéon-Sorbonne - ISJPS (CNRS UMR 8103). *Droit de la santé, droit de l'environnement, responsabilité administrative.*

Philippe Boudes, Maître de conférences, Institut Agro (Agrocampus Ouest, Rennes), UMR CNRS 6590 Espaces et Sociétés. Membre du CPP. *Sociologie de l'environnement, interdisciplinarité, relations science-société.*

Xavier Coumoul, Professeur des universités, Université de Paris, directeur de l'équipe METATOX de l'unité T3S, Toxicité environnementale, cibles thérapeutiques, signalisation cellulaire et biomarqueurs (Inserm UMR_S1124). *Toxicologie moléculaire et cellulaire.*

Soraya Duboc, Conseillère au Conseil économique, social et environnemental CESE. Membre de la cnDAspe. *Sciences des aliments, réglementation alimentaire.*

Christian Mouglin, Directeur de Recherche, Université Paris-Saclay, Inrae, AgroParisTech (UMR 1402 ECOSYS). *Ecotoxicologie.*

Bernard Salles, Professeur émérite de l'Université de Toulouse (UPS), Faculté de Pharmacie et Toxalim, Research Centre in Food Contaminants Toxicity (Inrae, INP, ENVIT, UPS UMR 1331). Membre du CPP. *Toxicologie.*

contributeurs extérieurs au rapport : les auteurs remercient chaleureusement les personnes qui ont contribué au rapport, de par leur audition ou leur relecture et leurs conseils.

Jean-Ulrich Mulot, pharmacien militaire au LASEM : laboratoire d'analyse, de surveillance et d'expertise de la marine, Toulon. Spécialité : expologie et chimie analytique, chercheur associé au laboratoire de santé publique de Paris Descartes (auditionné).

Ohri Yamada, responsable de l'animation du réseau de phytopharmacovigilance à l'Anses, et Caroline Semaille, directrice générale déléguée du pôle produits règlementés, Anses (auditionnés).

Patrick Babin, chercheur en biochimie, biologie moléculaire et biologie du développement. Laboratoire Maladies Rares Génétique et Métabolisme (MRGM), Inserm U1211, Université de Bordeaux (relecture du chapitre III.3.2.1).

Estelle Brosset, Professeur des universités en droit public. Spécialiste du droit de l'Union Européenne. Faculté de droit et de science politique. Droit International, Comparé et Européen. DICE UMR CNRS 7318, Aix Marseille Université (relecture des chapitres III.4.2. et IV.2).

Thierry Caquet, Directeur Scientifique Environnement, Inrae (relecture des chapitres III.2.2. et IV.3.3).

Philippe Glorennec, enseignant chercheur en expologie et évaluation des risques, EHESP, Irset, Rennes (relecture du chapitre IV.3.3).

Barbara Le Bot, enseignant chercheur en chimie analytique, EHESP, Irset, Leres, Rennes (relecture du chapitre IV.3.3).

Résumé

À la suite du signalement envoyé à la cnDAspe par une équipe de chercheurs révélant que leurs travaux avaient mis en évidence des dangers non pris en compte par les procédures d'évaluation des risques d'une famille de fongicides dits SDHi (pour « inhibiteurs de la succinate déshydrogénase »), la Commission a constitué, en juin 2020, un groupe de travail ad hoc (GT) chargé de réfléchir aux principes permettant d'améliorer l'articulation entre « science réglementaire » et « science académique » dans la prise en compte des risques chimiques. À cette fin, ce GT a été chargé de rédiger un rapport en vue de répondre à la question suivante : « *Quels éléments d'ordres scientifiques, juridiques et sociaux sont suffisamment convaincants (en nature, qualité, nombre...) pour qu'une autorité compétente appuyée sur une expertise de qualité puisse recourir aux clauses de sauvegarde prévues par le règlement CLP ou les réglementations sectorielles de l'UE, telles que la restriction d'usage, l'interdiction provisoire, etc., y compris dans le cadre du principe de précaution ?* ».

Dans ce rapport, il était important de rappeler comment distinguer les principes de prévention et de précaution, dont la limite est parfois floue. Le GT a donc redéfini une terminologie propre à faciliter cette distinction : avéré, probable, possible ou improbable en tenant compte de la dangerosité des substances et de leur exposition, ces deux paramètres conditionnant le risque. En termes de méthodologie, le GT s'est basé sur 3 exemples sources de débats scientifiques et médiatiques : les SDHi, le glyphosate et les néonicotinoïdes. Dans un premier temps, il convenait de rappeler l'organisation de l'évaluation, de la gestion et de la veille en matière de sécurité sanitaire notamment au travers de la création de différentes agences, en réponse à certaines crises. Si celles-ci ont été créées dans un souci d'indépendance entre évaluation et gestion des risques, l'Anses (un des interlocuteurs privilégiés pour les lanceurs d'alerte), créée plus récemment a conservé cette double compétence ; elle a également en charge, depuis 2015, la gestion des autorisations de mise sur le marché de plusieurs molécules, dont les produits phytopharmaceutiques. Le GT a pris l'exemple de ces produits pour illustrer l'organisation de leur réglementation et d'en souligner les manques et de ce fait les évolutions attendues. Des tests toxicologiques et écotoxicologiques sur les substances actives sont ainsi réalisés, mais bien que nombreux, ils ne permettent pas de connaître l'ensemble des effets sanitaires potentiels induits par une substance ou un groupe de substances. À titre d'exemple, les effets neurocomportementaux ou les effets prométastatiques sont peu appréhendés de même que les essais écotoxicologiques souvent mono-spécifiques, et ne prenant en compte qu'un nombre réduit d'organismes non-cibles. D'une manière générale, la prise en compte des mécanismes d'action demeure très limitée ; par exemple, dans le domaine de la cancérogenèse, elle se limite à l'étude de la génotoxicité et de la mutagénicité. Une évolution pourrait provenir de l'utilisation croissante des *adverse outcome pathways* (AOP), approche *in silico* que l'OCDE intègre dorénavant dans ses lignes directrices. Grâce à cette base de travail, le GT s'est alors penché sur l'incertitude qui peut être appréhendée à l'aide de différentes méthodologies : la recherche scientifique peut être considérée comme un processus visant à limiter son ampleur ; elle se base sur une hypothèse initiale et donc sur une méthodologie pour y répondre. Le GT a souligné l'importance lors de la publication de résultats, de la précision de cette méthodologie pour garantir au mieux, la répétabilité inter-laboratoires. Il est toutefois possible que des résultats expérimentaux en réponse à une question biologique puissent diverger en rapport avec des variations dans les modèles, les conditions, les techniques utilisées, ou l'expérimentateur. Le GT a aussi insisté sur la nécessité de cumuler plusieurs observations sur différents modèles pour diminuer le degré d'incertitude. Par ailleurs, il existe en droit, divers mécanismes dont l'objet même est d'encadrer les risques en situation d'incertitude. Parmi eux, la clause de sauvegarde se retrouve dans la plupart des réglementations sanitaire, phytopharmaceutique, alimentaire et environnementale. Cette clause, comme les autres mécanismes juridiques prévus en droit de l'Union européenne pour encadrer les situations d'incertitude et éventuellement déclencher des procédures de réévaluation d'une substance en cas d'évolution des connaissances scientifiques, s'appréhende comme un outil de mise en œuvre du principe de précaution qui a pour objectif de permettre aux États de répondre à leurs obligations de protection de la santé humaine ou animale et de l'environnement par des mesures provisoires, dictées par l'urgence, et portant atteinte aux principes de libre-échange, en cas de nouveaux éléments sur les risques liés à un produit

préalablement autorisé. La question qui se pose alors consiste donc à savoir quels sont ces nouveaux éléments permettant de justifier la mise en œuvre de ces mécanismes, et quelle situation d'incertitude en permet le déclenchement.

À cette fin, le GT a abordé les différentes méthodologies appliquées par différentes disciplines pour appréhender cette notion d'incertitude. Les travaux en sociologie montrent ainsi que l'incertitude n'est pas que le reliquat d'une connaissance scientifique qui serait insuffisante, mais est bien souvent construite sous l'influence de différents acteurs (industriels, experts, gestionnaires du risque) et différents paramètres. En droit, le concept d'incertitude est particulièrement malaisé à définir alors même que c'est lui qui commande le déclenchement d'une clause de sauvegarde. Les juges n'étant jamais tenus de suivre les données scientifiques présentées devant eux ou une expertise qu'ils auraient ordonnée, on peine à identifier les situations précises dans lesquelles la clause peut légalement être envisagée. En santé publique et sciences du vivant, l'évaluation des risques est une démarche visant à cerner les dommages causés par des facteurs externes et à juger de leur survenue dans une population donnée. L'incertitude dorénavant caractérisée explicitement ne doit pas retarder la prise de décision. Le GT a aussi souligné l'importance des analyses de vigilance (i.e. (phyto)pharmacovigilances), sources complémentaires visant à atténuer ou à restreindre l'usage de certains produits. Enfin, la caractérisation d'une situation d'incertitude révèle également des difficultés quant à la manière dont les acteurs dans le débat (scientifiques, pouvoirs publics, juges, société civile, media) communiquent sur son existence et ses implications sociales, juridiques, économiques, etc. Pourtant, l'existence de messages lisibles sur les enjeux liés à l'incertitude scientifique est un préalable à l'agir collectif pour trouver des solutions d'intérêt général.

Pour prendre en compte ces éléments et proposer des critères décisionnels, le GT a construit une matrice en trois dimensions combinant l'analyse des données de dangers, d'exposition et de causalité à partir de l'ensemble des données scientifiques existantes de qualité, même si celles-ci n'ont pas été obtenues dans un cadre réglementaire. Cette matrice permet d'intégrer un ensemble de données à la fois quantitatives et qualitatives. La combinaison des trois dimensions, i.e. danger, exposition et causalité permet de catégoriser le risque et l'incertitude pour décider soit du déclenchement d'une clause de sauvegarde (pire cas), soit d'autres mesures de protection de la santé ou de l'environnement (réduction d'usage, renforcement d'une surveillance, etc.), dans l'attente de disposer d'informations complémentaires permettant de lever (ou non) les mesures mises en œuvre. Le GT recommande que cette matrice soit testée et perfectionnée afin de fonder le déclenchement d'éventuels mécanismes de protection de la santé des populations et des écosystèmes, tout en validant préalablement, avec les acteurs principaux, les différents paramètres à intégrer. Enfin, pour contextualiser cette matrice, le GT a émis un certain nombre de recommandations connexes relatives à la complémentarité des sciences académique et réglementaire, à la contribution de l'ensemble des acteurs au débat public sur les risques chimiques, à la transversalité dans les réglementations européennes sectorielles et, enfin, à la réponse à apporter au manque de données réglementaires.

Les recommandations du groupe de travail

Utilisation d'une matrice de risques à 3 dimensions

Recommandation n°1 : Utiliser une matrice de risque à 3 dimensions représentant le danger, l'exposition, et la causalité, pour déclencher d'éventuels mécanismes de protection de la santé des populations et des écosystèmes.

Complémentarité des sciences académique et réglementaire

Recommandation n°2 : Structurer, organiser et systématiser la veille scientifique réalisée par les institutions de sécurité sanitaire, en y associant les différents acteurs.

Recommandation n°3 : Renforcer les financements de la recherche et les expertises publiques sur les thématiques peu couvertes par la réglementation.

Recommandation n°4 : Améliorer la précision méthodologique des données publiées dans la littérature scientifique pour une meilleure reproductibilité.

Recommandation n°5 : Raccourcir les délais de mise en œuvre de la clause de sauvegarde lorsque l'incertitude a été identifiée.

Contribution de l'ensemble des acteurs au débat public sur les risques chimiques

Recommandation n°6 : Rendre les expertises plus accessibles pour tous, par la médiation scientifique.

Recommandation n°7 : Sensibiliser les juges à la spécificité des contentieux sanitaires et environnementaux.

Recommandation n°8 : Rapprocher les cultures des différents acteurs impliqués dans le domaine des risques chimiques en adaptant leur formation.

8.1. Pour les chercheurs : une formation à la parole publique et au dialogue avec les citoyens, une valorisation de l'expertise publique.

8.2. Pour les journalistes et les responsables politiques et administratifs : une formation à la culture scientifique et technologique et à l'épistémologie.

Recommandation n°9 : Faire participer la société civile aux débats relatifs aux risques chimiques.

Transversalité nécessaire dans les réglementations européennes sectorielles

Recommandation n°10 : Pour une appréhension commune de la clause de sauvegarde entre toutes les réglementations relatives aux produits chimiques.

Comblent le manque de données réglementaires

Recommandation n°11 : Diversifier les modèles expérimentaux requis dans la réglementation pour l'évaluation des dangers des substances chimiques.

Recommandation n°12 : Faciliter l'accès aux données économiques dans le cadre des analyses bénéfices-risques.

Liste des sigles et acronymes

AChE : acétylcholinestérase

ACTA : association de coordination technique agricole

ADME : absorption, distribution, métabolisme, excrétion

ADN : acide désoxyribonucléique

Afssa : Agence française de sécurité sanitaire des aliments

Afssaps : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

Afsse(t) : Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement (et du travail)

AMM : autorisation de mise sur le marché

ANMV : Agence nationale du médicament vétérinaire

Anses : Agence française de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament

ANR : agence nationale de la recherche

AOEL : *acceptable operator exposure level*

AOEM : *agricultural operator exposure model*

AO : *adverse outcome*

AOP : *adverse outcome pathway*

ARfD : *acute reference dose*

ARN : acide ribonucléique

ATP : adénosine triphosphate

BfR : Institut fédéral allemand d'évaluation des risques (*Bundesinstitut für Risikobewertung*)

BNVD : banque nationale des ventes de produits phytopharmaceutiques

BREAM : *bystander and resident exposure assessment model*

CE : Conseil d'État

CFC : chlorofluorocarbones

CIRC : Centre international de recherche sur le cancer

CLP : *classification, labelling and packaging*

CMR : cancérigène, mutagène, toxique pour la reproduction

cnDAspe : Commission nationale de la déontologie et des alertes en matière de santé publique et d'environnement

CNDP : Commission nationale du débat public

CNRTL : Centre national de ressources textuelles et lexicales

CO₂ : dioxyde de carbone

CPP : Comité de la prévention et de la précaution

DJA : dose journalière admissible

DJE : dose journalière d'exposition

EATS : *estrogens, androgens, thyroid and steroidogenesis*

Echa : *European chemical agency* (agence européenne des produits chimiques)

EEA : *European environment agency* (agence européenne pour l'environnement)

Efsa : *European food safety agency* (agence européenne de sécurité alimentaire)

Eloc : *equivalent level of concern*

EPA : *Environmental protection agency* (agence de protection de l'environnement des États-Unis d'Amérique)

Europoem : *european occupational exposure model*

FRM : fondation pour la recherche médicale

GECU : groupe d'expertise collective d'urgence (GT spécifiques de l'Anses)

GIEC : groupe d'experts intergouvernemental sur l'évolution du climat

GT : groupe de travail

H₂O₂ : peroxyde d'hydrogène

IATA : *integrated approaches to testing and assessment*

KE : *key event*

KER : *key event relationship*

LMR : limite maximale de résidu

MCE : matrices cultures-expositions

MIE : *molecular initiating event*

MOA : *mode of action*

NOAEL : *no observed adverse effect level*

NQE : norme de qualité environnementale

NRC : *national research council* (conseil national de la recherche aux États-Unis)

O₂ : dioxygène

OCDE : organisation de coopération et de développement économique

OH° : radical hydroxyle

OMC : organisation mondiale du commerce

OMS : organisation mondiale de la santé

PBDE : polybromodiphényléthers

PBT : persistant, bioaccumulable et toxique

PBTK : *physiologically based toxicokinetic*

PE : perturbateurs endocriniens

PEC : *predicted environmental concentration*

PNEC : *predicted no effect concentration*

PPV : phytopharmacovigilance

PSA : *prostate specific antigen*

QD : quotient de danger

QR : quotient de risque

QSAR : *quantitative structure activity relationship*

Reach : *Registration, evaluation, autorisation of chemicals*

ROS : *reactive oxygen species*

Sars-Cov-2 : *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*

SDH : succinate déshydrogénase

SDHi : *succinate dehydrogenase inhibitor*

SVHC : *substances of very high concern*

TDAH : trouble du déficit de l'attention, avec ou sans hyperactivité

TER : *toxicity / exposure ratio*

TFSP : *task force of systemic pesticides*

TFUE : *Traité sur le fonctionnement de l'Union européenne*

TK/ TD : *toxicokinetics / toxicodynamics*

UE : Union européenne

vPvB : *very persistent and very bioaccumulable*

VTR : valeur toxicologique de référence

Table des matières

Résumé	3
Liste des sigles et acronymes	6
Table des illustrations	11
I. Éléments de contexte.....	12
I.1 Historique.....	12
I.2 Définitions des notions clés : danger, exposition, risque.....	12
I.3 Le signalement « SDHi » : une controverse quant à la perception du risque entre la « science réglementaire » et la « science académique »	13
I.4 La lettre de mission	16
II. Cadrage du rapport	17
II.1 Prévention et précaution	17
II.2 Risque avéré, probable et possible.....	17
II.3 Méthode de travail du GT	19
III. Constats	22
III.1 L'Organisation de l'évaluation, de la gestion et de la veille en sécurité sanitaire	22
III.2 Les réglementations entourant les produits phytopharmaceutiques : manques et évolutions attendues	24
III.2.1 Dommages non pris en compte dans la réglementation : exemple des effets pro-métastatiques	25
III.2.2 Toxicologie « réglementaire » et toxicologie « académique » : le cas des essais standardisés	26
III.2.3 La prise en compte (ou l'absence de prise en compte) des données mécanistiques.....	28
III.3 La problématique de l'incertitude.....	35
III.3.1 La recherche scientifique, processus qui vise à limiter l'incertitude.....	36
III.3.2 Les mécanismes juridiques encadrant les risques en cas d'incertitude.....	38
IV. L'incertitude : critère de déclenchement de la clause de sauvegarde.....	43
IV.1 La production sociale de l'incertitude.....	43
IV.2 L'appréhension par les juges de la question de l'incertitude	44
IV.2.1 L'usage des connaissances scientifiques par les juges	44
IV.2.2 L'usage des connaissances scientifiques par les juges en cas d'incertitude	46
IV.3 La caractérisation explicite de l'incertitude dans l'évaluation des risques sanitaires et environnementaux	49
IV.3.1 La démarche d'évaluation des risques.....	49
IV.3.2 La nature des données sur les dangers	54
IV.3.3 La nature des données sur les expositions	59
IV.3.4 Les données de vigilance pour l'analyse des signaux	64
IV.4 La communication sur l'incertitude	66
IV.4.1 Qui prend la responsabilité de communiquer sur l'incertitude ?	67

IV.4.2	Comment cette communication est reçue par un public de plus en plus exigeant ?.....	68
V.	Conclusion : les critères en termes de risque pour le déclenchement d'une clause de sauvegarde.....	71
V.1	Définition d'une matrice de risque.....	71
V.2	Construction de la matrice de risque	72
V.2.1	Définir la gravité du danger	72
V.2.2	Définir la gravité des expositions.....	73
V.2.3	Définir la certitude sur la causalité.....	74
V.3	Conclusion sur la matrice de risque	76
VI.	Recommandations.....	79
VI.1	Utilisation d'une matrice de risques à 3 dimensions.....	79
VI.2	Complémentarité des sciences académique et réglementaire	79
VI.3	Contribution de l'ensemble des acteurs au débat public sur les risques chimiques	83
VI.4	Transversalité nécessaire dans les réglementations européennes sectorielles	86
VI.5	Comblé le manque de données réglementaires	86
VII.	Bibliographie.....	88
VIII.	Glossaire.....	99
IX.	ANNEXES.....	101

Table des illustrations

Figure 1 : Schéma simplifié de l'élaboration de la décision publique	19
Figure 2 : Typologie de disponibilité des données et cadre du présent rapport	20
Figure 3 : Une illustration des modifications de la méthylation de l'ADN dans le tissu pulmonaire <i>in vivo</i> lors d'exposition à l'arsenic.....	30
Figure 4 : Une illustration du mode d'action de trois types de mitotoxiques sur la chaîne respiratoire des mitochondries.....	32
Figure 5 : Une illustration théorique du modèle « AOP » pour <i>Adverse Outcome Pathways</i>	34
Figure 6 : Activités de l'Efsa dans l'intégration des données épidémiologiques pour l'évaluation des risques liés aux produits phytopharmaceutiques.....	35
Figure 7 : Les notions de certitude et d'incertitude utilisée en sciences de la vie et en droit	36
Figure 8 : Continuum de la source à l'exposition et à l'effet en population	37
Figure 9 : L'incertitude appréhendée par les juges dans le cadre du déclenchement de la clause de sauvegarde.....	49
Figure 10 : Démarche d'évaluation (quantitative) des risques sanitaires.....	50
Figure 11 : Typologies des incertitudes proposées en 2016 par l'Anses.....	51
Figure 12 : Représentation schématique de l'approche par palier dans l'évaluation des risques réglementaires liés aux produits phytopharmaceutiques	52
Figure 13 : Exemple d'un AOP : l'AOP281 relatif à l'inhibition de l'acétylcholinestérase.....	59
Figure 14 : Schéma conceptuel type, représentant l'ensemble des éléments de la chaîne de transfert d'un contaminant.....	60
Figure 15 : Les acteurs intervenant directement ou indirectement dans le débat public autour des substances chimiques	67
Figure 16 : Démarche générique itérative d'analyse d'incertitude en cinq étapes selon l'Anses.....	68
Figure 17 : Exemple de matrice intégrant les données de gravité des dangers et des expositions, cumulées à l'incertitude sur la causalité	72
Figure 18 : Combinaison des paramètres de danger, d'exposition et de causalité dans une matrice à trois dimensions pour l'aide à la décision en situation d'incertitude	76

I. Éléments de contexte

I.1 Historique

La commission nationale de la déontologie et des alertes en matière de santé publique et d'environnement (cnDAspe) a reçu le 11 avril 2019 le signalement d'une équipe de chercheurs indiquant que leurs travaux avaient mis en évidence des dangers non pris en compte par les procédures d'évaluation des risques appliquées dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques. Ces dangers concernent une famille de fongicides dits SDHi (pour « inhibiteurs de la succinate déshydrogénase »), dangers dont les auteurs du signalement ont également largement fait écho dans la presse.

Après vérification de la recevabilité du signalement, comprenant notamment l'audition le 12 septembre 2020 des directeurs généraux délégués de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) et la consultation d'experts du comité de la prévention et de la précaution (CPP), son comité spécialisé, la cnDAspe a conclu que l'hypothèse de risques possibles pour la biosphère et pour les personnes exposées à ces fongicides ou à leurs résidus, en particulier dans un cadre professionnel, était fondée. L'alerte a ainsi été communiquée aux ministres chargés respectivement de l'environnement, de la santé, de la recherche, de l'agriculture, et des sports, conformément à l'article 3 du décret 2014-1629 du 26 décembre 2014.

Le questionnement de la cnDAspe conduit à définir, dès cette introduction, les termes « danger », « exposition » et « risque ». Ces définitions sont nécessaires pour circonscrire le champ des discussions qui ont alimenté le groupe de travail, sachant que dans le domaine des risques chimiques, les décisions actuelles des pouvoirs publics ne sont pas fondées uniquement sur la question des dangers mais bien sur la question des risques.

I.2 Définitions des notions clés : danger, exposition, risque

Pour ce qui nous concerne ici, le **danger** peut être considéré comme la capacité intrinsèque d'un agent chimique à provoquer un dommage (effet néfaste sur un organisme) en cas d'exposition (quelles que soient les conditions de cette exposition). C'est donc une notion statique.

L'**exposition** est une notion dynamique qui se définit génériquement comme le contact entre un agent chimique et un individu ou une population, et qui dépend donc des caractéristiques de cet individu ou population (espèce, état de vulnérabilité, etc.), des caractéristiques de l'agent chimique (définissant les voies d'exposition), et de caractéristiques temporelles (court ou long terme, continu ou discontinu par exemple).

Le **risque** est la combinaison du danger et de l'exposition. C'est donc également une notion dynamique. De nombreuses définitions existent pour le risque, selon les interlocuteurs et les disciplines mobilisées. Globalement, le risque peut être défini comme la probabilité d'apparition d'un événement indésirable, en d'autres termes, la probabilité d'exposition à un danger pour une population définie (écosystèmes incluant l'être humain) ou de manière plus qualitative comme le potentiel d'effet (à connotation négative) résultant de l'exposition à un danger, ou la combinaison du danger et de l'exposition pour une population définie. Dans le domaine du droit de la santé, le risque peut être caractérisé comme un événement indésirable incertain porteur de dommages éventuels. L'incertitude est mesurable et aboutit à une distinction entre « risque potentiel » et « risque avéré » mais il n'existe pas de définition juridique de ces termes.

En sociologie, le risque correspond aux événements qui peuvent advenir et dont on ne veut pas subir les conséquences. C'est le produit de la probabilité, mesurée ou socialement construite, qu'un événement survienne et des conséquences directes ou indirectes de cet événement. Les risques sanitaires, industriels et environnementaux font l'objet d'un paradoxe notable puisqu'ils sont socialement indifférenciés, c'est-à-dire qu'ils touchent toutes les populations indépendamment de leur statut, mais toutes les populations ne disposent pas des mêmes ressources pour réagir aux risques (notion d'inégalités). Enfin, le risque est

l'un des moteurs de la modernité réflexive : il impose de questionner le projet de la modernité en tant que contrôle des aléas par la science et la technique et il incite nos sociétés à adopter une démarche réflexive intégrant de nouvelles informations sur les risques (les événements, leur probabilité, leurs conséquences) qui vont transformer constitutivement nos actions et nos rapports au monde.

La définition du risque qui prévaut aujourd'hui dans plusieurs des agences sanitaires correspond à une relation ou une fonction entre la survenue d'un événement et ses conséquences (1).

1.3 Le signalement « SDHi » : une controverse quant à la perception du risque entre la « science règlementaire » et la « science académique »

Les SDHi pour « *succinate dehydrogenase inhibitors* » sont des fongicides ciblant la SDH (succinate déshydrogénase), une enzyme mitochondriale clé de la respiration cellulaire et du cycle de Krebs, impliquée dans la production d'énergie. Son blocage (par les SDHi) conduit à la mort des champignons ciblés exposés. L'éphéméride du signalement SDHi produite par le GT est présentée en annexe 1. Ce chapitre en fait une synthèse.

Pierre Rustin, Directeur de Recherche au CNRS, avait alerté l'Anses sur le risque que les fongicides SDHi pouvaient présenter pour l'être humain du fait de l'absence de spécificité d'action pour la SDH des champignons. Non soutenu par les institutions de recherche et d'expertise, P. Rustin entouré d'un collectif de chercheurs va utiliser différents supports médiatiques pour faire entendre son opinion. C'est dans la tribune de Libération du 16 avril 2018 que les signataires appellent « à suspendre l'utilisation de ces produits utilisés dans l'agriculture tant qu'une estimation des dangers pour la santé n'aura pas été réalisée par des organismes publics et indépendants des industriels ». Dans cette tribune, les auteurs développent les arguments suivants : i) la SDH correspond à un complexe mitochondrial dont la structure est conservée des bactéries à l'homme, et elle joue un rôle fondamental dans la production d'énergie ; ii) des mutations de la SDH prédisposent à des pathologies humaines telles que des encéphalopathies sévères de l'enfant, des tumeurs du système nerveux au niveau de la tête ou du cou, ou encore dans les zones thoraciques, abdominales ou pelviennes. Des anomalies de la SDH sont aussi observées dans d'autres maladies humaines, telles que l'ataxie de Friedreich, le syndrome de Barth, la maladie de Huntington, de Parkinson et certaines asthéro-zoospermies ; iii) le blocage de la SDH conduit à l'accumulation de succinate qui est impliqué dans l'induction de modifications épigénétiques¹ et d'un état de pseudo-hypoxie. Ces altérations peuvent être évoquées pour expliquer les pathologies observées chez des patients présentant des mutations dans le complexe SDH.

C'est l'introduction de cette question dans la sphère médiatique qui a conduit l'Anses à s'en saisir, avec la constitution d'un groupe d'expertise collective d'urgence (GECU) qui avait pour mission de déterminer si les éléments présentés par le collectif de chercheurs pouvaient constituer une alerte sanitaire. Le GECU a auditionné les auteurs de la tribune publiée dans Libération et reconnaît la validité des questions et des inquiétudes exprimées dans son avis de janvier 2019. Il recommande d'engager des recherches pour approfondir les connaissances sur les SDHi et leurs effets potentiellement délétères. Il considère cependant qu'il n'y a pas de raison de s'alarmer. Il y est affirmé que « les conditions d'une alerte sanitaire ne sont pas réunies » et que les travaux examinés par ses experts « n'apportent pas d'éléments en faveur de l'existence d'une alerte pour la santé humaine et l'environnement en lien avec les usages agricoles de ces fongicides ». Pourtant, si l'on met en perspective cette opinion de l'Anses émise en 2019 avec l'avis de la cnDAspe² et les dispositions actuelles des lois de 2013 et 2016 sur les lanceurs d'alerte (dans l'attente de la transposition de la directive (UE) 2019/1937 du Parlement européen et du Conseil, adoptée le 23 octobre 2019³), on peut se demander s'il n'y avait néanmoins pas lieu de caractériser l'existence d'une

¹ Modifications de l'expression des gènes qui sont transmissibles lors de la mitose et/ou la méiose, mais ne découlent pas de modifications dans la séquence de l'ADN. Contrairement aux mutations qui affectent la séquence d'ADN, les modifications épigénétiques sont réversibles.

² <https://www.alerte-sante-environnement-deontologie.fr/travaux/avis-rendus/article/avis-sur-le-signalement-de-possibles-risques-lies-a-l-utilisation-de-fongicides>

³ Les Etats-membres ont jusqu'au 17 décembre 2021 pour transposer dans leur droit interne les dispositions de la directive de 2019.

« alerte ». En effet, on l'a dit, la loi prévoit qu'« un lanceur d'alerte est une personne physique qui révèle ou signale, de manière désintéressée et de bonne foi, un crime ou un délit, une violation grave et manifeste d'un engagement international régulièrement ratifié ou approuvé par la France, d'un acte unilatéral d'une organisation internationale pris sur le fondement d'un tel engagement, de la loi ou du règlement, ou une menace ou un préjudice graves pour l'intérêt général, dont elle a eu personnellement connaissance ». Par ailleurs, la cnDAspe précise, sur son site internet, qu'en cas d'urgence, c'est-à-dire « en cas de danger grave et imminent » ou « en présence d'un risque de dommages irréversibles pour les milieux de vie ou la santé de personnes », le signalement peut être directement transmis au Défenseur des droits, à l'autorité judiciaire, à l'administration compétente ainsi qu'à la cnDAspe ou à un ordre professionnel concerné, voire rendu public.

Qu'entendre alors par « danger grave et imminent » ou « risque de dommages irréversibles » ? Les notions prêtent, pour la Commission, à diverses interprétations. À ses yeux, il est recommandé de ne rendre publiques des situations relevant de ces catégories que si elles sont solidement étayées. L'impact redouté ou constaté n'a pas à être massif ni effectif, mais des annonces publiques pourraient être considérées comme abusives si elles portaient sur des événements mineurs ou peu documentés, et la personne ou l'entreprise visée pourrait poursuivre en justice le lanceur d'alerte. À cet égard, la mise sur le marché frauduleuse de produits de consommation contenant des substances classées « cancérigène avéré » est présentée comme un « danger grave et imminent ». Dans le même sens, le « dépôt sauvage de matériaux contenant de l'amiante ou d'autres produits dangereux » constituerait, pour la cnDAspe, un risque de dommages irréversibles. Le signalement SDHi était-il suffisamment étayé et documenté au début de l'année 2018 ? C'est en tout cas ce que considèrent P. Rustin et les co-signataires de la tribune publiée dans le journal Libération (15/04/2018) et l'analyse du rapport du GECU qu'ils ont produite sous forme d'une lettre envoyée à la direction de l'Anses (30/01/2019) (voir le site « endsdhi »). Ces chercheurs ont alors déposé une alerte sur le site de la cnDAspe, qui se saisit de la question et rend un avis en novembre 2019. L'avis spécifie que les données transmises par les chercheurs sur les dangers des fongicides SDHi posent un doute sérieux sur les dommages qui ne sont pas actuellement pris en compte dans les procédures réglementaires. Des incertitudes substantielles demeurent sur les risques pour l'être humain, qui appellent la poursuite des recherches et donc des financements dédiés. La situation est considérée constitutive d'une alerte. Afin que les autorités politiques puissent disposer d'un cadre solidement argumenté leur permettant de recourir à des clauses de sauvegarde, la cnDAspe annonçait l'engagement d'une réflexion visant à produire un cadre méthodologique exposant les conditions minimales d'ordre scientifique qui permettraient aux pouvoirs publics de justifier le recours au principe de précaution vis-à-vis de substances et mélanges en cause dans le dossier des SDHi et, plus largement, vis-à-vis de produits comportant des substances chimiques pour lesquelles des données scientifiques publiées depuis leur mise sur le marché suggéreraient des effets nocifs pour les milieux naturels ou pour la santé humaine. La cnDAspe a installé le 25 juin 2020 un groupe de travail (« formation spécifique ») auquel elle a demandé d'élaborer un rapport (ce rapport) destiné à être proposé aux institutions compétentes (organismes publics d'expertise et établissements de recherche) comme cadre de travail pour l'élaboration du cadre méthodologique sus-cité. Parallèlement, l'Anses travaille à l'élaboration de propositions de renforcement du dispositif réglementaire à l'échelle européenne. L'Anses poursuit son expertise par la mise en place d'un groupe de travail « SDHi » en février 2020 afin d'identifier si des éléments nouveaux pourraient, d'une part, nécessiter une actualisation du premier avis de 2019 et, d'autre part, justifier une modification des évaluations menées au niveau européen sur les substances de la famille des SDHi. Les questions posées au GT sont les suivantes : l'analyse des éléments disponibles ou à venir (en particulier sur la mitotoxicité⁴), notamment les effets critiques, doivent-ils conduire à faire évoluer les valeurs toxicologiques de référence des SDHi ? L'analyse des résultats de vigilance, de surveillance ou d'études épidémiologiques apportent-ils des éléments suggérant un impact sanitaire qui n'aurait pas été pris en compte dans l'évaluation des risques relative à ces substances ?

Par ailleurs, l'Anses finance actuellement des travaux d'exploration des données du registre national du paragangliome héréditaire lié à une mutation de l'un des gènes SDH, pour préciser l'évolution de l'incidence de ce type de pathologie et réaliser une étude cas témoin à partir du registre national. D'autres

⁴ Toxicité exercée par une substance sur les fonctions mitochondriales dans leur ensemble.

projets de recherche sont en cours, financés par le plan Ecophyto2+, l'ANR, la FRM ou encore le programme national de recherche environnement-santé-travail de l'Anses, afin d'approfondir sur le plan toxicologique et mécanistique, les modalités d'action des fongicides SDHi⁵.

En 2020 également, les chercheurs du collectif rassemblé autour de P. Rustin poursuivent l'utilisation des supports médiatiques pour faire entendre leur voix. Ils trouvent un écho à l'Assemblée Nationale⁶.

La question légitime des effets non prévisibles des SDHi sur des espèces non-cibles fait l'objet à la fois d'évaluation en écotoxicologie menée par les agences d'évaluation nationales et internationales mais aussi par quelques laboratoires de recherche en (éco)-toxicologie moléculaire. Pour les SDHi, en plus du débat scientifique contradictoire, l'alerte nourrit depuis 3 ans le débat médiatico-politique.

Cette polémique révèle aussi un décalage entre la science règlementaire et la science académique. Ce décalage repose sur différents éléments dont le principal concerne les objectifs visés par les instituts règlementaires et les laboratoires académiques. La science règlementaire prend en compte les dangers (substances PBT, CMR ...) mais son objectif est de protéger les populations. A cette fin, une analyse de risque est réalisée et repose sur des données toxicologiques communiquées par les industriels. Ces données correspondent à la mise en œuvre d'expérimentations selon des lignes directrices OCDE⁷ correspondant à environ une centaine de protocoles expérimentaux reconnus à l'échelle internationale pour chaque section. En revanche, la science académique a pour principal objectif la compréhension de processus biologiques et physicochimiques. Elle développe pour y répondre des modèles expérimentaux complexes (transgénèse *in vivo*, organoïdes *in vitro*⁸ par exemple (2)) avec des espèces animales ou végétales ainsi que des systèmes cellulaires non pris en compte par les lignes directrices. Ces deux orientations de la science bien que distinctes s'interrogent et s'enrichissent d'une part par l'ouverture vers les mécanismes d'action et les AOP⁹ (*adverse outcome pathways*) pour la science règlementaire et d'autre part, la prise en compte des expositions réelles des organismes et en conséquence du risque, pour la science académique. Néanmoins, lorsque le danger pour la santé humaine et les écosystèmes n'est pas établi de façon certaine, des scientifiques demandent l'application du principe de précaution, principe qui n'est pas pris en compte par les institutions nationales et européennes. Cependant, les agences règlementaires prennent des dispositions pour répondre aux alertes en tirant bénéfice de la littérature scientifique, en demandant des expérimentations complémentaires aux industriels, et en finançant des programmes de recherche académique. D'un autre côté, il n'est pas toujours discuté par les scientifiques de la recherche académique, de la question du risque (qui combine le danger et l'exposition), ni du rapport bénéfice/risque dans le cas d'une interdiction d'utilisation des fongicides SDHi (dont l'objectif est de limiter la prolifération de champignons pour la plupart producteurs d'intermédiaires métaboliques toxiques pour l'être humain et les animaux, i.e. les mycotoxines).

Cette discussion ouvre sur la question du modèle d'agriculture à soutenir, ce qui dépasse le contexte de la toxicologie, qu'elle soit règlementaire ou académique. Une réflexion de la part des agences est en cours sur la possibilité de faire évoluer les tests règlementaires utilisés pour évaluer les molécules ; le cas des SDHi posant l'hypothèse d'un mécanisme d'action de ces molécules de type « mitotoxicité » illustre l'importance d'un dialogue nécessaire entre science académique et règlementaire pour affiner constamment les processus de règlementation. Cette question est assez similaire à celles des perturbateurs endocriniens (PE) qui ont été mis au-devant de la scène au début des années 90 pour faire

⁵ Deux projets financés sont coordonnés l'un par L. Huc et l'autre par S. Bortoli, co-signatrices de la tribune dans Libération en 2018.

⁶ Question n°32185 de M. Hugues Renson, qui alerte Mme la ministre de la transition écologique sur l'utilisation des inhibiteurs de la succinate déshydrogénase (SDHi) dans les pesticides. Il lui demande ainsi quelles mesures le Gouvernement compte prendre afin d'accélérer le processus d'évaluation des SDHi et s'il compte demander l'arrêt de l'usage des SDHi en milieu ouvert.

⁷ Les lignes directrices de l'OCDE permettent la reconnaissance mutuelle des données générées entre les pays. Elles sont divisées en 5 sections : Section 1 : Propriétés physico-chimiques ; Section 2 : Effets sur les systèmes biologiques ; Section 3 : Devenir et comportement dans l'environnement ; Section 4 : Effets sur la santé ; Section 5 : Autres lignes directrices pour les essais.

⁸ La transgénèse est le processus de transfert dans le patrimoine génétique d'un organisme vivant d'un gène qui lui est étranger ; un organoïde est une représentation in vitro d'organes maintenus en 3D ayant des architectures et des fonctionnalités qui se rapprochent de celles des tissus dont elles dérivent.

⁹ L'AOP ou le chemin de l'effet néfaste est une construction conceptuelle qui représente les connaissances disponibles décrivant le lien causal entre un événement déclencheur au niveau moléculaire (MIE molecular initiator event(s)) induisant un ou plusieurs événements clés (KE : key events) jusqu'à l'effet néfaste apical sur l'organisme. Voir chapitre III.2.3.2.

travailler différentes disciplines entre elles et pour intégrer cette problématique dans les questions règlementaires (3).

Il faut par ailleurs remarquer que ces débats autour des SHDi permettent de rappeler les liens entre recherche et média, en termes de financement de la recherche, d'instrumentalisation, de publicisation mais encore de nouvelles formes d'engagement des chercheurs. Concernant le financement, on peut par exemple se demander si en l'absence de cette polémique par médias interposés des financements publics pour la recherche (apportés notamment par l'Anses, l'ANR, ou d'autres programmes comme Ecophyto2+ par exemple) auraient été attribués ou non sur ce sujet de toxicologie, une discipline largement sous-dotée en financement de l'État¹⁰. Si le temps de la recherche ne s'accorde pas avec le temps et le fonctionnement médiatique, les médias en retour influencent le financement de la recherche, comme cela a été le cas par exemple avec l'affaire Séralini et le maïs transgénique. Cela pose la question de l'instrumentalisation possibles des médias par la recherche, pour faire valoir une cause particulière comme ici le financement de la recherche en toxicologie et, en retour la question de l'instrumentalisation potentielle des chercheurs par les médias – a fortiori dans le contexte contemporain de fausses informations (*fake news*).

D'un point de vue déontologique, le recours aux médias par les chercheurs peut être justifié si *a minima* les deux critères suivants sont satisfaits cumulativement : i) la transmission d'une information loyale et entière et ii) un but d'intérêt général – mais ces éléments peuvent être soumis à des interprétations diverses.

La frontière entre le champ scientifique et épistémique (production et transmission du savoir) et le champ politique et social (action ou transformation de la société) peut ainsi devenir floue. Les réflexions à la fois éthiques et épistémologiques s'imposent et ont d'ailleurs été menées pour revisiter les conditions de la crédibilité des scientifiques notamment dans les disciplines touchant à la biodiversité ou à la santé environnementale où ce type de débat est de plus en plus vif (4–6). Ces derniers éléments renvoient également à la posture de l'expert elle-même en tant qu'elle articule production de connaissance et orientation de l'action (cf. sur ce point les rapports de France Stratégie, 2018 et de Truchet, 2019 (7,8) ainsi que, dans une approche relativement semblable, l'avis du comité d'éthique du CNRS (9)).

1.4 La lettre de mission

Les débats menés au cours de l'instruction de l'alerte par la cnDAspe ont conduit à questionner les éléments de doctrine scientifique, juridique et sociale sur lesquels une autorité compétente pourrait s'appuyer pour actionner les clauses de sauvegarde prévues dans la réglementation européenne, telles que la restriction d'usage ou l'interdiction provisoire d'un produit.

La cnDAspe a donc validé en juillet 2020 le cadre de la réflexion à mener sur la gestion actualisée par les autorités des dangers et des risques des substances chimiques et produits mis sur le marché, aussi bien pour les êtres humains que pour les écosystèmes, et leurs interactions. Ce cadre est présenté en annexe 2.

Elle a constitué en juin 2020 une « formation spécifique », en d'autres termes un groupe de travail (GT) *ad hoc* (voir sa composition ainsi que son organisation en annexe 3) pour répondre à la question suivante, qui présente un caractère très générique, débordant largement du cadre initial des SDHi : « Quels éléments d'ordres scientifiques, juridiques et sociaux sont suffisamment convaincants (en nature, qualité, nombre...) pour qu'une autorité compétente appuyée sur une expertise de qualité puisse recourir aux clauses de sauvegarde prévues par le règlement CLP ou les réglementations sectorielles de l'UE, telles que la restriction d'usage, l'interdiction provisoire, etc., y compris dans le cadre du principe de précaution ? ».

Les éléments utiles à l'évaluation des liens d'intérêt des membres du GT au regard des questions traitées sont disponibles sur le site de la cnDAspe.

¹⁰ Constat à retrouver dans le rapport d'information du Sénat relatif aux orientations et à la gouvernance de la politique de santé environnementale (mars 2021), ou dans celui de la Cour des Comptes portant sur les politiques de lutte contre la pollution de l'air (juillet 2020).

II. Cadrage du rapport

II.1 Prévention et précaution

La question posée nécessite de revenir sur les termes de prévention et de précaution qui vont être employés dans le cadre de ce travail :

- le principe de **prévention** est mobilisé lorsque le risque de préjudice est considéré comme « avéré » (V. infra). Ce terme même est sujet à discussion et ne requiert pas les mêmes critères décisionnels en fonction des disciplines et des expertises.
- on parle de principe de **précaution** lorsqu'il n'est pas possible d'affirmer que le dommage est susceptible de se réaliser donc qu'il ne peut être considéré comme « avéré ».

Il est à noter que la limite a priori entre prévention et précaution reste floue. En ce sens, on peut lire dans l'Avis du CPP relatif au principe de précaution que le principe « contraint (...) à se donner les moyens de connaître, en amont, les éventuels dommages à l'environnement et à la santé pour mieux les prévenir ». « Avant de développer un nouveau produit et de le commercialiser, le principe de précaution invite ainsi à en évaluer les risques de façon précoce » (10). Plus largement, l'ensemble du cycle de vie de celui-ci doit désormais être pris en compte pour considérer à la fois les risques sur la santé humaine et sur la biodiversité. P. Kourilsky, dans son rapport sur le principe de précaution, attirait déjà l'attention, en 1999, sur les risques d'« insécurité » liés à une « délimitation insuffisante » du principe (11). Si la définition retenue dans l'article 5 de la Charte de l'environnement a eu le mérite de fixer les conditions de son application et de rendre les autorités publiques seules responsables de sa mise en œuvre, elle n'a pas pour autant levé toutes les ambiguïtés inhérentes à son interprétation. L'objectif du principe de précaution est en effet de conditionner la démarche du politique en l'obligeant, en cas d'incertitude scientifique et si le risque de dommage est suffisamment grave, d'une part, à mettre en œuvre, des procédures d'évaluation du risque et, d'autre part, à adopter des mesures provisoires et proportionnées pour anticiper l'éventuelle réalisation de ce dommage sur l'environnement (au sens large : santé, biodiversité, écosystèmes, etc.). Si l'objectif est louable, la formalisation constitutionnelle du principe laisse néanmoins en suspens un certain nombre de questions et notamment celles de savoir qui constate la situation d'incertitude scientifique et du même coup conditionne le déclenchement de l'application du principe de précaution, et comment la situation d'incertitude est constatée. D'une part, basculer du principe de précaution à la prévention dépendra de critères plus qualitatifs (comment l'étude est-elle menée ? Les biais sont-ils bien pris en compte ? etc.) et assurément quantitatifs (quelle est la force de l'association et/ou du lien causal ?) fondés sur le corpus de connaissances disponibles à un moment donné. Quel serait ainsi le nombre d'études nécessaires, leur objectif, leur qualité et la force de leurs résultats, pour conclure à une certitude sur le risque ? Ce sont ces critères qu'il conviendrait de définir le plus précisément possible. De la même manière, mobiliser le principe de précaution nécessite de fixer des critères décisionnels sur la potentialité de dommages graves et irréversibles, donc du risque, pour la cible (être humain ou écosystème) en situation d'incertitude. **Ce n'est donc pas sur les questions de prévention et de précaution, par ailleurs largement développée en 2010 par le CPP (12), que l'accent est mis dans ce rapport mais bien sur les critères définissant ce qui peut être considéré comme « avéré » (ou certain), « probable », ou bien encore « possible » (ou suspecté) en termes de risques.**

II.2 Risque avéré, probable et possible

Compte-tenu des nombreuses définitions de ces termes dans la littérature, le groupe de travail propose celles-ci :

- le terme « avéré » peut se rapprocher de ce qui est certain. Les dictionnaires de la langue française le définissent comme ce qui est reconnu vrai, certain, authentique ou exact. Si on se réfère au domaine de l'assurantiel, un risque sera ainsi considéré comme avéré s'il a eu au moins une occurrence dans le passé, ou si ses conséquences ne sont pas négligeables.
- le terme « probable » se réfère à ce qui peut être prévu raisonnablement. Selon le centre national de ressources textuelles et lexicales (CNRTL), il s'agit de « ce qui a une apparence de vérité ; dont

la vérité a plus de raisons d'être confirmée que d'être infirmée »¹¹. Ainsi il s'agirait d'un évènement que l'on peut estimer et qui a plus de 50 % de probabilité d'apparition, cette probabilité pouvant aller jusqu'à 100 % (dans ce cadre, on parlerait de risque avéré). A noter qu'on retrouve parfois le terme de « présumé », par exemple dans le règlement CLP (*classification, labelling and packaging*), mais ce terme suppose une construction de l'esprit en philosophie, et s'apparente donc plutôt à une fiction.

- le terme « possible » fait référence à ce qui peut se réaliser. Il peut être rapproché du terme « suspecté » où l'évènement est soupçonné de se réaliser, sans que l'on soit en mesure d'estimer si sa probabilité est supérieure à 50 %.
- le terme « improbable » qualifie ce qui a peu de chances de se produire. Il fait donc référence à ce qui est plutôt faux que vrai et renvoie à une faible probabilité.

Il est à noter que les définitions précédentes ne font pas état de ce qui n'est pas « catégorisable », pour des raisons d'absence totale de données, de mauvaise qualité des données, ou de données non utilisables (par exemple si l'effet n'est pas transposable d'un modèle à un autre, d'une espèce à une autre, etc.).

On notera que le principe de précaution, bien que mettant en avant le doute sur la réalisation du dommage, est généralement évoqué comme étant un principe d'action qui s'applique à propos d'un dommage déjà visible, mais dont on ignore encore toutes les causes directes et certaines. L'interdiction des chlorofluorocarbures (CFC) face à l'amincissement observé de la couche d'ozone en est un exemple. Celle des néonicotinoïdes en est un autre. Les cas décrits par l'Agence Européenne de l'Environnement (EEA) se rapportent souvent à ces situations (13). On peut aller jusqu'à dire que le plus souvent, c'est le dommage qui est « avéré », et le facteur de risque qui est « douteux », du moins dans les cas historiques d'application. Le principe de précaution reste un principe d'action ; la différence entre précaution et prévention se traduit dans le mode d'action avec des mesures « proportionnées » (absence de mesurabilité) et réversibles dans le cas de la précaution, alors qu'elles seront « proportionnelles » et pérennes (et révisables) dans le cas de la prévention. Parmi les mesures prises dans une situation de précaution, une série d'actions (souvent de recherche) vise à « sortir de la précaution », soit en écartant la possibilité d'un danger, soit en basculant vers la prévention. Il s'ensuit aussi que le système est binaire – on applique la prévention ou la précaution – voire ternaire si on considère l'absence d'action. Dans le schéma simplifié de l'élaboration de la décision publique proposé par le CPP (Figure 1), la typologie binaire sépare le « risque avéré » (régime de prévention) de l'« ambiguïté » (régime de précaution), situation d'incertitude extrême dans laquelle on ne peut déterminer si le danger pour la population considérée existe, ou quelles sont les conséquences de sa survenue.

¹¹ <https://cnrtl.fr/definition/probable>

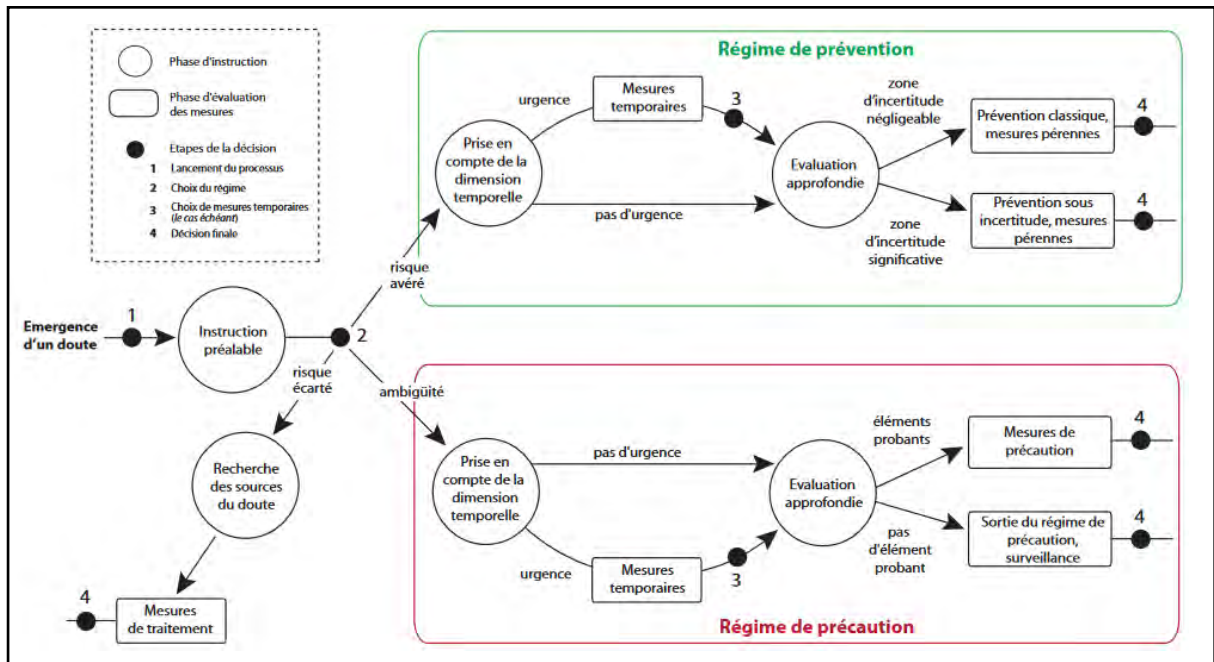


Figure 1 : Schéma simplifié de l'élaboration de la décision publique (12)

Le terme « avéré » ici s'entend même en cas d'incertitude. C'est pour cette raison que la distinction épistémologique entre « avéré », « probable » et « possible » ne fait pas partie de la logique proposée par le CPP.

Dans ce rapport, nous tenterons de décrire ces termes « avéré », « probable » et « possible » aussi bien au regard de la dangerosité des substances chimiques qu'au regard de leurs usages qui reflètent l'exposition, puisque ce sont ces deux paramètres qui vont conditionner le risque.

Enfin, notons que la description d'une situation donnée dans l'une ou l'autre de ces « catégories », i.e. avéré, probable, possible ou improbable, n'est pas immuable dans le temps car elle dépend avant tout de l'avancée des connaissances de la science et des retours du terrain. Une substance dont le risque serait considéré comme « possible », peut donc basculer dans la catégorie « probable » ou « avéré » au vu des connaissances accumulées. Une substance pour laquelle les données ne permettent aucune catégorisation à un moment donné peut également basculer dans l'une ou l'autre de ces catégories. Le suivi régulier apparaît donc nécessaire et pourra conduire à confirmer ou défaire la catégorisation un jour arrêté.

II.3 Méthode de travail du GT

La question posée par la cnDAspe est très large et nécessite que le GT explicite précisément les thématiques qui seront développées et celles qui ne le seront pas pour l'élaboration des critères qui feront l'objet d'un futur rapport de préconisations au terme de la démarche. En reprenant la lettre de mission, le GT, dans cette première phase, se propose de définir les éléments disciplinaires, qualitatifs, voire quantitatifs qui doivent être mobilisés pour recourir à une clause de sauvegarde.

Les diverses clauses de sauvegarde prévues en droit de l'Union européenne autorisent les États membres à poursuivre un niveau de protection plus élevé que celui qui a été retenu au terme du processus d'harmonisation destiné à assurer la libre circulation des marchandises et le fonctionnement du marché intérieur. Elles font donc office de sorte de garantie environnementale ou sanitaire, en ce qui concerne les produits phytopharmaceutiques ou plus généralement les produits chimiques. Elles peuvent prendre différentes formes, de la restriction d'usage à l'interdiction d'accès au marché. Il est à noter que d'autres mécanismes de protection de la santé de l'être humain et des écosystèmes existent en dehors de la clause de sauvegarde du droit de l'Union Européenne. Ce rapport fait état de l'ensemble de ces mécanismes de protection, sans se limiter aux clauses de sauvegarde.

Le cadre développé ici se base sur les produits phytopharmaceutiques et ce sont donc principalement les systèmes de réglementation et de surveillance en lien avec ces produits qui seront présentés : règlements sur les produits phytopharmaceutiques, Reach, CLP, système de phyto-pharmacovigilance. Des exemples provenant d'autres cadres pourront néanmoins être décrits brièvement (tels que les biocides ou les médicaments) s'ils peuvent apporter des éléments utiles à la définition des critères. Le travail se situe en aval des réglementations. Il ne s'agit pas ici de proposer des améliorations de ces réglementations qui sont par ailleurs prévues ces prochaines années. En revanche, décrire des exemples de manques actuels, à titre d'illustration, peut permettre de cibler les thématiques au niveau desquelles la réflexion pourrait être la plus approfondie. Ce sont l'ensemble des êtres humains et des écosystèmes, ainsi que de leurs interactions, qui sont considérés dans cette démarche correspondant au concept « une seule santé » (One Health), même si les exemples abordés peuvent focaliser sur des populations plus spécifiques. Enfin, les considérations politiques, sociales et économiques, bien qu'elles aient un impact au moins égal aux considérations d'ordre scientifique, ne seront pas centrales pour la formulation des propositions. Elles doivent faire l'objet d'une analyse distincte commanditée par le décideur.

Le rapport vise à présenter une méthodologie s'appuyant sur certains critères, dont la liste ne prétendra pas être exhaustive, permettant de déterminer s'il faut, ou non, recourir à une clause de sauvegarde ou d'autres mesures d'atténuation des risques en situation d'incertitude. La Figure 2 présente les typologies de situations dans lesquelles on peut se trouver en fonction des données de la science, en repartant du schéma simplifié proposé par le CPP en 2010 distinguant l'incertitude de l'ambiguïté. Le présent rapport n'abordera pas les situations relevant d'un niveau de certitude suffisant : principe de prévention déjà mobilisé, ou connaissance suffisante sur les risques (permettant de définir l'absence de danger ou d'exposition et équivalent au caractère « improbable » du risque tel que mentionné dans le chapitre précédent), ni les situations d'absence totale de données.

Dans ce rapport, nous tenterons ainsi de répondre aux questions suivantes : quelle catégorisation peut-on proposer en fonction des données disponibles sur le risque ? Quels types de données, en nature, en qualité, en quantité, sont utiles à la fois en termes de danger et d'exposition pour caractériser la certitude/l'incertitude sur le risque, pour l'être humain et pour les écosystèmes ? Cette typologie nécessite de s'intéresser à la fois aux connaissances relatives aux dangers des substances chimiques et à leurs expositions, puisque nous nous intéressons au risque.

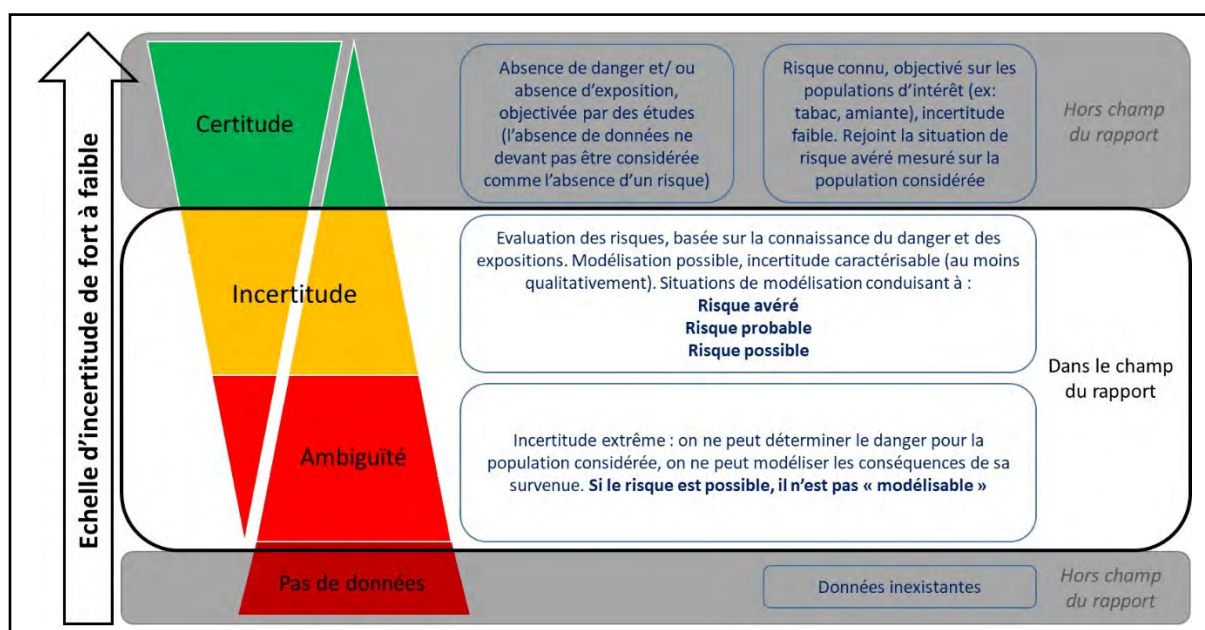


Figure 2 : Typologie de disponibilité des données et cadre du présent rapport.

La méthode se base également sur l'étude d'exemples dans lesquels le recours à une clause de sauvegarde a été ou n'a pas été mobilisé, en étudiant les critères et méthodes employés dans le processus décisionnel. Le GT a donc choisi d'illustrer ses propos à partir des cas d'études suivants :

- **les SDHi** : saisie en mai 2018 pour évaluer le signal concernant les risques potentiels pour la santé et l'environnement de l'usage en agriculture des fongicides SDHi formulé par des scientifiques, l'Anses avait conclu en 2019 que les informations et hypothèses scientifiques présentées par ces scientifiques n'apportaient pas d'éléments en faveur de l'existence d'une alerte sanitaire qui conduirait au retrait des autorisations de mise sur le marché actuellement en vigueur conformément aux cadres réglementaires nationaux et européens. Cette conclusion a été émise à la suite de l'analyse des dossiers d'évaluation des SDHi, de la toxicité pour les mammifères et de la cancérogénicité quels que soient les mécanismes d'action (génétoxicité, épigénétique, mitotoxicité, etc.), et des données de surveillance et d'épidémiologie (expositions alimentaires faibles, métabolisme rapide, absence d'augmentation d'incidence des cancers spécifiques, pas de signalements européens).
- **les néonicotinoïdes** : la restriction d'utilisation dans des cultures attractives pour les abeilles butineuses de clothianidine, d'imidaclopride et de thiaméthoxam, insecticides de la famille des néonicotinoïdes, a été décidée en 2013 en raison de leurs effets sur le déclin des abeilles. Saisie en 2015 pour réexaminer les restrictions d'usage et évaluer la demande de renouvellement de néonicotinoïdes, l'Anses avait conclu qu'en l'absence de mesures de gestion adaptées, l'utilisation des néonicotinoïdes entraîne de sévères effets négatifs (effets sublétaux lors d'expositions chroniques) sur les espèces non-cibles qui fournissent des services écosystémiques incluant la pollinisation et la lutte intégrée. Ces recommandations avaient été étendues en 2018 à d'autres produits phytopharmaceutiques.
- **le glyphosate** : saisie en 2015 pour évaluer le potentiel cancérogène du glyphosate, l'Anses avait conclu que le niveau de preuve de cancérogénicité chez l'animal et l'homme était relativement limité et ne permettait pas de proposer un classement du glyphosate en tant que cancérogène « avéré » ou « présumé » pour l'être humain (1A/1B au sens du CLP). En revanche, la classification CLP en catégorie 2 (substances suspectées d'être cancérogènes pour l'Homme) pouvait être envisagée. En attendant la réévaluation du glyphosate en 2022 par l'UE, un plan de sortie du glyphosate (herbicide le plus utilisé en tonnage en France) a été lancé en 2018 afin de mettre fin à ses principaux usages mais en s'assurant que les agriculteurs ne soient pas confrontés à des impasses.

Ainsi, après avoir présenté les constats relatifs à l'organisation de l'expertise, aux dispositifs réglementaires et à leurs manques, et à l'existence même de l'incertitude, le rapport présente les éléments de production, de caractérisation, d'appréhension, d'interprétation et de communication de l'incertitude par les différents acteurs. Cette première étape, qui constitue le cœur du rapport, s'est déroulée de septembre 2020 à juin 2021. Une version préliminaire a été présentée à la cnDAspe le 25 juin 2021. A l'issue de cette présentation, la conclusion et les recommandations ont été proposées, puis débattues et transmises à la cnDAspe le 8 octobre 2021, puis le rapport a été relu et finalisé pour le 20 octobre 2021.

III. Constats

III.1 L'Organisation de l'évaluation, de la gestion et de la veille en sécurité sanitaire

Les agences sanitaires ont été créées en réponse à certaines crises sanitaires des années 90 (sang contaminé, vache folle par ex.) afin d'accroître l'expertise scientifique et de rendre cette expertise indépendante des intérêts économiques qui peuvent prévaloir sur des objectifs de santé publique : c'est le principe de séparation entre évaluation et gestion des risques. Ainsi en France, la création de l'agence du médicament et de l'agence française du sang, en 1993, fait suite respectivement au scandale de l'hormone de croissance et du sang contaminé. L'agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa), créée par la loi de sécurité sanitaire de 1998, répond à l'affaire de la « vache folle » et l'agence française de sécurité sanitaire de l'environnement puis de l'environnement et du travail (Afsse puis Afsset), créée en 2001, répond à celle de l'amiante. La substitution récente de l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) par la nouvelle agence nationale de la sécurité du médicament (ANSM) a symbolisé, elle encore, une autre affaire sanitaire : celle du Médiateur. Envisagées comme des alternatives « modernes » à l'administration traditionnelle défaillante, ces agences sanitaires et environnementales matérialisent l'avènement du principe de séparation de l'évaluation et de la gestion des risques. En externalisant la fonction d'évaluation en leur sein, le pouvoir politique s'offrait ainsi le cadre d'une expertise scientifique nouvelle et indépendante. En ce sens, on a pu écrire que « par rapport à l'expertise personnalisée et relativement opaque des cabinets ministériels, l'expertise menée dans les agences est, en principe, transparente du fait de la traçabilité de ses procédures d'évaluation, [de sa collégialité] et de la publication de ses avis » (14).

Si les agences devaient être conçues comme des organes exclusivement dédiés à l'évaluation des risques, on s'aperçoit très vite, pourtant, que certaines disposent de réels pouvoirs de gestion, en sus de leur mission d'évaluation¹². C'est le cas des deux plus importantes d'entre elles, l'Anses et l'ANSM. En vertu du Code de la santé publique, l'Anses se voit en effet dotée d'un pouvoir de réglementation et de sanction pour tout ce qui a trait au médicament vétérinaire¹³, tandis que l'ANSM, outre ses attributions relatives à la délivrance ou à la suspension d'autorisation de mise sur le marché de spécialités pharmaceutiques, détient également une compétence pour infliger des amendes administratives à l'encontre de personnes physiques ou morales produisant ou commercialisant des produits de santé¹⁴. Concernant l'Anses, cette combinaison au sein d'une même agence d'un pouvoir d'évaluation des risques et d'un pouvoir de gestion résulte, pour une large part, de données historiques. L'Anses est, en effet, le fruit de la fusion de l'Afsset, dont la mission consistait en la seule évaluation des risques en matière d'environnement et de travail et de l'Afssa dont la mission consistait, depuis sa création en 1998, à la fois en l'évaluation des risques alimentaires ou d'origine animale et du fait de l'inclusion en son sein de l'Agence nationale du médicament vétérinaire (ANMV), des autorisations de mise sur le marché des médicaments vétérinaires, du contrôle des établissements pharmaceutiques vétérinaires et du contrôle de la qualité des médicaments vétérinaires. L'Anses a également en charge, depuis 2015, la gestion des autorisations de mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques, des matières fertilisantes et supports de culture, et des adjuvants¹⁵.

Ces agences se sont également dotées de systèmes de vigilance permettant de surveiller les effets indésirables liés à l'usage des produits. Concernant les produits phytopharmaceutiques, la « phytopharmacovigilance » (PPV) a été confiée à l'Anses en 2014. Elle vient compléter les missions d'évaluation « a priori » des risques sanitaires et environnementaux qui sont requis lors de la mise sur le

¹² Pour la combinaison des deux missions, V. par ex., à propos de l'Anses : Art. L. 1313-1 et s. du Code de la santé publique.

¹³ V. les art. R. 5141-13 et s. du Code de la santé publique.

¹⁴ Art. L. 5312-1 et s. du Code de la santé publique.

¹⁵ Loi n° 2014-1170 du 13 octobre 2014 d'avenir pour l'agriculture, l'alimentation et la forêt qui confie cette mission. JORF n°0238 du 14 octobre 2014.

marché. « Le dispositif de vigilance couvre la contamination des milieux, l'exposition et les impacts sur les organismes vivants, dont la santé humaine, et les écosystèmes dans leur ensemble, ainsi que les phénomènes d'apparition de résistances »¹⁶.

Ce bref rappel des successions et complémentarités des différentes agences décrit brièvement les contextes de crise dans lesquels elles ont été créées, de nouvelles crises venant régulièrement questionner l'organisation de la prise en charge des risques sanitaires. On doit dès lors mentionner le rôle joué par une diversité d'acteurs dans la publicisation de ces affaires, acteurs habituellement rassemblés dans l'expression de « lanceurs d'alerte ». Ces lanceurs d'alerte, figurés tant par des individus que des collectifs dont des associations, sont ceux qui portent sur la scène publique des signalements problématiques, non pas simplement pour dénoncer ni pour faire valoir leur intérêt propre, mais pour mobiliser les organismes compétents afin de compléter les expertises si cela s'avère nécessaire et d'agir si les signalements sont finalement reconnus. Les travaux de F. Chateauraynaud font référence sur le thème des lanceurs d'alerte (15) et distinguent notamment d'une part le fait d'interpeller la puissance publique à partir de signaux faibles ou précurseurs et d'autre part la volonté de dénoncer des faits compromettant l'intérêt général. Ils soulignent également la nécessité croissante de parler de « porteurs » d'alerte pour rappeler que ces processus s'inscrivent dans la durée avant de trouver ou non un écho – difficulté à laquelle s'ajoute l'intrication entre les alertes en matière de santé et d'environnement.

La loi du 9 décembre 2016 relative à la transparence, à la lutte contre la corruption et à la modernisation de la vie économique¹⁷, dite loi Sapin II, revient sur la protection des lanceurs d'alerte, en associant ces deux entrées, l'une portant davantage sur la protection des salariés (ou lanceurs d'alerte interne), l'autre sur les lanceurs d'alerte *lato sensu* y compris en matière de santé et d'environnement (ou lanceurs d'alerte externe). Elle propose la définition suivante : « Un lanceur d'alerte est une personne physique qui révèle ou signale, de manière désintéressée et de bonne foi, un crime ou un délit, une violation grave et manifeste d'un engagement international régulièrement ratifié ou approuvé par la France, d'un acte unilatéral d'une organisation internationale pris sur le fondement d'un tel engagement, de la loi ou du règlement, ou une menace ou un préjudice graves pour l'intérêt général, dont elle a eu personnellement connaissance ». La notion de préjudice grave pour l'intérêt général est laissée à l'appréciation de ceux qui recevront le message d'alerte.

L'expression de lanceur d'alerte est généralement utilisée au singulier et une personne ou un collectif est associé au processus d'alerte, pourtant il interagit avec d'autres acteurs, organismes, qui vont adhérer ou non au signalement mis en avant – quitte à s'y opposer parfois. Cependant la réception institutionnelle des alertes est désormais « organisée » : l'Anses, comme tout organisme ayant une activité d'expertise ou de recherche dans le domaine de la santé et de l'environnement, le Défenseur des droits ou, plus récemment, la cnDAspe¹⁸, sont les interlocuteurs privilégiés pour les lanceurs d'alerte tant interne qu'externe. Il n'en reste pas moins vrai qu'une demande pour une instance unique est toujours d'actualité, portée par exemple par La Maison des lanceurs d'alerte qui souhaite que soit mise en place « une autorité indépendante chargée d'assister les lanceurs d'alerte, notamment en enquêtant sur les allégations de représailles et de manque de suivi donné aux signalements » (16).

Plus généralement, la loi Sapin II fait régulièrement l'objet de critiques. La directive européenne UE 2019/1937 du 23 octobre 2019 sur la protection des personnes qui signalent des violations du droit de l'Union¹⁹ est depuis mise en avant et plusieurs voix appellent à sa transposition rapide en droit français²⁰. C'est le cas de la Commission Nationale Consultative des Droits de l'Homme qui recommande, dans son

¹⁶ <https://www.anses.fr>

¹⁷ Loi n° 2016-1691 du 9 décembre 2016 relative à la transparence, à la lutte contre la corruption et à la modernisation de la vie économique. JORF n°0287 du 10 décembre 2016.

¹⁸ La loi relative à l'indépendance de l'expertise en matière de santé et d'environnement et à la protection des lanceurs d'alerte (Loi n°2013-316 du 16 avril 2013), qui a créé la cnDAspe, fait obligation aux organismes de recherche et d'expertise de tenir un registre des alertes reçues et des suites qui leur sont données.

¹⁹ Directive (UE) 2019/1937 du parlement européen et du conseil du 23 octobre 2019 sur la protection des personnes qui signalent des violations du droit de l'Union. Journal officiel de l'Union Européenne. 26 novembre 2019. L305/17.

²⁰ A noter que l'Etat français a jusqu'au 31 décembre 2021 pour procéder à la transposition en droit interne de la Directive UE 2019/1937 (proposition de loi n°4398 en cours de discussion à l'Assemblée Nationale).

avis sur la transposition de la directive relative à la protection des lanceurs d'alerte du 24 sept. 2020, au-delà des exigences prévues par la directive, « d'élargir le dispositif de protection aux personnes morales et au « facilitateur » qui apporte une assistance au lanceur d'alerte, et de confier à une autorité publique indépendante unique, la responsabilité d'informer, conseiller et apporter un soutien et une assistance financière. »

Le rôle des personnes morales est régulièrement débattu dans les discussions sur les lanceurs d'alerte : à défaut d'être reconnues comme porteur d'un signalement, elles pourraient être identifiées comme « facilitatrices d'alerte » (16) et bénéficier elles-aussi d'appuis. Les associations et organisations non-gouvernementales jouent en effet un rôle fondamental pour la veille en matière de sécurité sanitaire, de santé publique et d'environnement. Leur nombre est croissant : relativement à l'enjeu des produits phytopharmaceutiques, on peut les distinguer en fonction de leur vocation spécifique (une situation ou une substance ciblée : le glyphosate, le chlordécone) ou généraliste (l'ensemble des substances ou des pratiques dommageables) et en fonction de leur aire d'action – du local à l'international – les plus connues étant les organisations généralistes agissant à une échelle nationale ou internationale.

III.2 Les réglementations entourant les produits phytopharmaceutiques : manques et évolutions attendues

Les produits phytopharmaceutiques sont encadrés par différentes réglementations. Les principales sont mentionnées en annexe 4. Ces réglementations sont, pour beaucoup, en cours de révision et il sera important de prendre en compte ces évolutions au fur et à mesure qu'elles intégreront de nouvelles données plus complètes ou pertinentes pour l'évaluation des risques. A ce jour, les conditions d'approbation des substances et produits sont définies, entre autres, à partir des exigences des tests toxicologiques et écotoxicologiques sur les substances actives (règlements 2011, 2013 et 2018). Ces exigences, bien que déjà nombreuses, ne permettent ni de connaître l'ensemble des effets sanitaires potentiels induits par une substance ou un groupe de substances en fonction des conditions d'exposition, ni la prévalence et les niveaux d'exposition attendus des êtres humains et des écosystèmes dans leur ensemble. Il y aura donc toujours des champs moins bien couverts que d'autres, d'où l'importance d'utiliser l'ensemble des données issues des découvertes scientifiques et celles résultant des retours d'expérience et issues des enquêtes de phytopharmacovigilance.

Brièvement, on observe que :

- certains dommages clés dans le développement des pathologies sont rarement mis en avant actuellement dans la réglementation : par exemple, dans le cadre du cancer, l'impact de substances qui ne favorisent pas ou peu l'apparition de cancers mais présentent des effets favorisant leur dissémination (effets pro-métastatiques, connus pour être responsables de 90 % des morts par cancer) est peu réglementé, et sera utilisé à titre d'exemple pour illustrer ce propos ;
- si la plupart des dommages sont évalués dans le cadre réglementaire, cela doit se faire selon une reconnaissance mutuelle entre les pays de l'UE, ce qui nécessite l'utilisation d'essais standardisés qui imposent des observations spécifiques et une reproductibilité. Ainsi les modèles et méthodes employés, par essence en nombre limité et orientés vers certains effets (ex. CMR), ne permettent pas d'observer l'ensemble des effets néfastes qui pourraient réellement se produire. Les effets neurocomportementaux pour la santé humaine et les effets écotoxicologiques pour l'environnement seront utilisés ici pour illustrer ce propos.

Ces champs sont décrits dans ce chapitre, en prenant en compte l'évolution dans l'utilisation des modèles *in vivo* et *in vitro*. En effet, qu'ils soient réglementaires ou non, il y a aujourd'hui une tendance au renforcement des tests *in vitro* par rapport à l'*in vivo* depuis l'adoption de la règle des 3R (pour « réduire, remplacer, raffiner »), règle issue d'une réflexion éthique sur l'expérimentation animale par Russel et Burch en 1959 (17), et qui a été introduite dans la réglementation de l'UE en 2010²¹. Cette évolution est illustrée par l'interdiction de test *in vivo* pour évaluer une toxicité cutanée en cosmétologie qui désormais repose sur des tests *in vitro*.

²¹ Directive 2010/63/UE du Parlement européen et du Conseil du 22 septembre 2010 relative à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques. JOUE L 276 du 20 octobre 2010.

Par ailleurs, jusqu'à récemment, les aspects mécanistiques n'étaient que très rarement pris en compte dans le cadre réglementaire. Excepté pour la génotoxicité étudiée depuis longtemps, peu d'essais permettant de comprendre l'impact des agents chimiques sur les cibles cellulaires sont requis encore aujourd'hui dans la réglementation. Ainsi cette question sera également évoquée.

III.2.1 Dommages non pris en compte dans la réglementation : exemple des effets pro-métastatiques

La cancérogenèse se décompose en trois phases : initiation, promotion et progression tumorale ; cette dernière phase conduit à l'apparition de formes plus ou moins agressives voire métastatiques de cancer (c'est à dire disséminées à d'autres organes que le tissu primaire où se forme la tumeur). Or 90 % des décès par cancer sont liés à l'apparition de métastases (18). Le cancer de la prostate représente un exemple illustrant cet état de fait : en effet, son incidence a régulièrement augmenté au cours des dernières décennies probablement du fait du développement du diagnostic précoce individuel basé pour partie sur le dosage du PSA (prostatic specific antigen) et de l'augmentation de l'espérance de vie de la population. Cette progression s'atténue voire se stabilise depuis quelques années dans certains pays (19). En France, avec un taux d'incidence de 81,5 pour 100 000 personnes-années soit environ 50 400 nouveaux cas par an en 2018 (selon l'Inca), le cancer de la prostate se situe au 1er rang des cancers chez l'homme (19). La mortalité par cancer de la prostate diminue dans la plupart des pays développés avec un taux de 7,9 pour 100 000 personnes-années, soit environ 8 000 décès par an et se situe au 3^e rang des décès par cancer chez l'homme (19,20). Toutefois, ce cancer est une maladie hétérogène, plus ou moins hormonosensible, avec notamment divers profils d'agressivité (21) dont les principaux déterminants peuvent être estimés au moment du diagnostic avec 1) le stade clinique et, surtout, 2) le score histo-pathologique de Gleason (22,23). Il est à noter que les tumeurs localisées (avec un score de Gleason < 6) ont un faible risque de mortalité à 10 ans avec 87 % de survie, et ce malgré une abstention thérapeutique (24). Pour les stades, le site de la société canadienne du cancer²² mentionne des survies relatives après 5 ans de 100 % aux stades 1, 2, 3 et 4 non propagé tandis que ce chiffre chute brutalement à 28 % au stade 4 propagé (métastatique). Les métastases affectent principalement la moelle osseuse avec pour conséquence une perturbation des lignées hématopoïétiques et sont retrouvées dans plus de 80 % des cas de décès attribuables au cancer de la prostate (25). De plus, la résistance aux agents chimio-thérapeutiques représente un défi pour améliorer la survie des patients atteints de ce cancer. Bien que de nombreux types de cancers soient sensibles au départ à la chimiothérapie conventionnelle et non-ciblée, ils peuvent, avec le temps, développer une résistance via divers mécanismes (ex : métabolisme des médicaments suractivé) (26). Des données épidémiologiques de plus en plus nombreuses, ainsi qu'une meilleure compréhension du mode d'action des xénobiotiques²³ (ex : propriétés pro-migratoires), suggèrent que l'exposition à certaines substances chimiques environnementales, en particulier des pesticides, peut entraîner un risque accru de développer des formes invasives voire métastatiques de diverses formes de cancers (27).

En résumé, les processus d'évaluation actuels mettent l'accent sur les phases d'initiation et de promotion tumorale qui sont par nature des événements clés (pas de tumeur, pas de métastase) alors que 90 % des décès par cancers sont liés à l'apparition de formes métastatiques. La prise en compte plus spécifique de cette dernière phase (appelée progression tumorale) semble désormais essentielle et des tests in vivo et in vitro avec leurs limites comme pour tout essai (sensibilité, spécificité) sont susceptibles de répondre à cette question. Par exemple, des essais in vitro de migration (scratch test proposé en 1965 qui a connu diverses déclinaisons (28)) ou d'invasion (par chambres de Boyden initialement utilisées pour étudier le chimiotactisme des leucocytes proposées en 1962, puis abandonnées ensuite (29)) ont été utilisés depuis de très nombreuses années pour répondre en particulier au comportement des cellules tumorales et à la compréhension de leurs interactions avec le microenvironnement. Ces essais ont bénéficié des avancées technologiques majeures telles que : microscopie et marquage fluorescent de lignées cellulaires, développement des co-cultures et des sphéroïdes en 3D, couplage des chambres de Boyden avec analyse

²² <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/prostate/> voir les statistiques de survie dans « pronostic et survie ».

²³ Désigne une molécule présente dans un organisme vivant mais qui lui est étrangère. Certains xénobiotiques sont des toxiques soit directs soit indirects après une phase de métabolisation

d'impédance électrique en temps réel. Ces tests *in vitro* ont été développés dans les laboratoires de recherche pour remplacer les essais de xénogreffes chez les rongeurs et permettre de suivre l'invasion tumorale (30–32), mais ils ne sont pas requis dans les dossiers réglementaires car il n'existe pas actuellement de lignes directrices OCDE correspondantes.

III.2.2 Toxicologie « réglementaire » et toxicologie « académique » : le cas des essais standardisés

III.2.2.1 Neurotoxicité

La caractérisation des dangers d'un petit nombre de perturbateurs neurocomportementaux et de neurotoxiques développementaux a été couronnée de succès au cours des dernières décennies, mais l'évaluation de nombreuses substances chimiques anciennes ou nouvelles dans ce domaine reste largement insuffisante (33). Par exemple si on s'intéresse à la santé humaine, Grandjean et Landrigan ont identifié une dizaine de composés toxiques avérés, tels que le plomb, le toluène, le tétrachloroéthylène ou les polybromodiphényles éthers (PBDE). Mais les auteurs ont aussi identifié plus de 200 composés « susceptibles » de causer des lésions du système nerveux central chez les adultes, et plus de 1000 composés causant une neurotoxicité chez l'animal (34). En outre, ces xénobiotiques sont présents en mélanges, ce qui peut accroître leur impact négatif sur les organismes par effet additif ou synergique (29,35). Aujourd'hui, pourtant, les troubles neurocomportementaux imputables aux pesticides organophosphorés et aux PBDE coûteraient chaque année à l'Union européenne plus de 130 milliards d'euros (en 2015 et correspondant à un peu plus de 1 % du produit intérieur brut) (36,37). Par ailleurs, à titre d'exemple, le trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) est l'un des troubles les plus fréquents chez l'enfant (5 %) (38). Les données actuelles indiquent que dans deux tiers des cas, le TDAH persiste à l'âge adulte où il est associé à une série de déficiences cliniques et psychosociales. La prévalence chez les adultes est encore plus élevée, ce qui suggère une exposition chronique à des molécules neurotoxiques et l'émergence de nouveaux cas au cours du développement (39).

Il existe des lignes directrices réglementaires de l'OCDE spécifiques pour évaluer la neurotoxicité des produits chimiques (essais n°424 et n°426, voir annexe 5). Ces essais, avec des examens cliniques, fonctionnels, et des examens histologiques de régions représentatives des systèmes nerveux central et périphérique, permettent de déterminer si la substance a atteint le système nerveux de manière permanente ou réversible, de mieux caractériser les altérations du système nerveux, et aider à comprendre les mécanismes sous-jacents. L'OCDE a également publié un document de synthèse précisant les études et les tests *in vivo* ou *in vitro* d'évaluation en matière de neurotoxicité (40). Néanmoins, dans la réglementation entourant les produits phytopharmaceutiques, les tests requis doivent être effectués conformément à l'annexe du règlement CE 440/2009 établissant des méthodes d'essai conformément à Reach (voir le règlement 544/211). Les essais qui sont donc actuellement légalement requis sont les essais plus classiques de toxicité orale à 28 jours et à 90 jours, où l'examen clinique doit théoriquement comprendre les observations suivantes : changements dans la démarche, la posture et les réactions à la manipulation, présence de mouvements cloniques ou toniques, comportements stéréotypés ou bizarres. A l'autopsie finale, le cerveau doit également faire l'objet d'un examen approfondi (essais n°407 et 408, voir annexe 5). Une étude de toxicité du développement est également requise et peut permettre d'observer certains signes neurologiques. Seule une étude de neurotoxicité retardée en aigu est préconisée si la structure du composé est proche d'une structure organophosphorée. Par ailleurs, à ce stade, le rat demeure l'espèce préférée en matière d'évaluation de la neurotoxicité. Plusieurs tests neuro-fonctionnels sont privilégiés (mesure de l'activité motrice, de l'apprentissage ou de la mémoire / neuropathologie utilisant des tissus fixés). Bien que l'OCDE et la communauté de recherche aient déployé de nombreuses initiatives pour améliorer la prise en compte du caractère neurotoxique des produits chimiques, en particulier pour ce qui concerne la neurotoxicité développementale (41–44), celle-ci n'est pas suffisamment couverte encore aujourd'hui.

En résumé, la neurotoxicité n'est étudiée qu'au travers d'études de toxicité sur modèles rongeurs qui n'évaluent pas l'ensemble des symptômes pertinents (capacités motrices, émotionnels, attentionnelles, cognitives et exécutives...) et qui est par ailleurs peu adaptée à la neurotoxicité développementale.

III.2.2.2 Ecotoxicologie

Dans le cadre des procédures de mise sur le marché (AMM) des produits phytopharmaceutiques, l'incidence potentielle de la substance active sur la biodiversité et les fonctions de l'écosystème doit être considérée, y compris les effets indirects potentiels, notamment ceux causés par une modification des réseaux trophiques. Dans le cadre de l'évaluation prospective (*a priori*), les études concernent les substances actives, leurs métabolites ou produits de dégradation qualifiés de pertinents, et également les préparations commerciales. L'évaluation du risque écotoxicologique s'effectue par une approche par paliers ou « tiered approach », ce qui permet le filtrage des composés (V. infra IV.3.1). Les approches de premier niveau (First tier) permettent de générer en laboratoire des données aiguës et chroniques de base sur des espèces modèles. Les approches de niveaux supérieurs comprennent des études en microcosme (écosystèmes miniatures, Second Tier) ou sur le terrain (troisième étape ou Third Tier) qui apportent des informations au niveau des populations et communautés. En premier lieu, les études évaluent la toxicité sur les oiseaux et les vertébrés terrestres, notamment via leur alimentation, ou le caractère perturbateur endocrinien. Puis, parmi les organismes aquatiques sont notamment considérés les poissons et les invertébrés vivant dans la colonne d'eau ou les sédiments, les algues et les macrophytes²⁴. En milieu terrestre, l'abeille domestique (toxicité aiguë et chronique, développement et stade de vie, effets sublétaux) ainsi que d'autres arthropodes non-cibles sont considérés.

En ce qui concerne les sols, certains organismes de la macrofaune et la mésofaune²⁵ sont pris en compte, comme les vers et les collemboles. Les effets sont également évalués sur les végétaux supérieurs (germination des graines, croissance). Il est à noter le nombre très limité d'essais requis, et leur pertinence parfois discutable. Ainsi, les premiers niveaux d'évaluation du risque pour la macrofaune du sol s'appuient majoritairement sur l'utilisation du ver de fumier, *Eisenia*, espèce qui n'est pas la plus représentative des annélides ni de la macrofaune, ni la plus sensible aux toxiques, notamment aux produits phytopharmaceutiques (45). Dans ce cas, la pertinence écologique est contrebalancée par la facilité d'élevage au laboratoire, comme en santé humaine où le modèle rongeur est largement employé pour ses facilités d'élevage, la durée du cycle foetal et son espérance de vie. Concernant les micro-organismes, il n'est pas requis d'études spécifiques sur les communautés d'archae, de bactéries ou de champignons du sol, qui assurent pourtant d'importantes fonctions écologiques. Seules les activités globales de transformation de l'azote ou de minéralisation du carbone sont prises en compte, alors que d'autres indicateurs seraient intéressants (par exemple suivi des micro-organismes nutritifs, biomarqueurs identifiés par métagénomique (46,47)). D'une façon générale, ces essais concernant les organismes des sols sont le plus souvent fragmentaires, mono-générationnels, et limitent les interactions biologiques. Les effets constatés sont difficiles à relier à des fonctions écologiques et à des atteintes à la biodiversité

Par ailleurs, le suivi post-AMM (évaluation *a posteriori*) dans le cadre du dispositif de phytopharmacovigilance²⁶ repose sur des observations : mesures dans l'environnement, expositions de population, effets sur la santé animale et humaine, apparition de résistance... Il s'appuie sur un réseau de différents dispositifs de surveillance et de vigilance déjà existants, sur des déclarations spontanées et sur une veille documentaire. Ce dispositif unique en Europe, encore jeune (lancement en 2015), doit coordonner des sources d'information multiples et centraliser puis interpréter des données hétérogènes, d'accessibilité variée. Cette hétérogénéité des données complique la définition de critères objectifs précis et universels pour qualifier un signalement en alerte. Les liens pré / post AMM se font le plus naturellement à l'issue de la réévaluation des AMM, au bout de 10 ans, et ce en utilisant les nouvelles lignes

²⁴ Végétal aquatique visible à l'œil nu (lentilles d'eau, certaines algues par exemple).

²⁵ Il s'agit d'une classification par taille des organismes du sol. La macrofaune comprend les invertébrés dont la taille est de l'ordre de quelques cm et qui sont facilement distingués à l'œil nu (vers de terre, limaces par exemple). La mésofaune regroupe les invertébrés dont la taille est de l'ordre de quelques millimètres, plus difficilement visibles à l'œil nu, tels que les collemboles ou encore les acariens.

²⁶ <https://www.anses.fr/fr/content/la-phytopharmacovigilance>

directrices (si existantes), les données de la littérature scientifique quand elles existent et les données du dispositif de phytopharmacovigilance. Or, ces interactions sont potentiellement importantes. Par exemple, dans le cadre des dispositifs réglementaires liés aux produits pharmaceutiques, c'est, notamment, le manque d'interactions entre les dispositifs pré- et post-AMM qui a été à l'origine des condamnations de l'agence par le juge administratif dans le cadre des affaires de la Depakine²⁷ et du Mediator²⁸.

III.2.3 La prise en compte (ou l'absence de prise en compte) des données mécanistiques

III.2.3.1 Historique et exemple de manque

Des associations entre les expositions aux agents chimiques et le développement tumoral ont été historiquement établies depuis le 18^{ème} siècle : Scott en 1775 concluait que des agents chimiques présents dans la suie étaient responsables de cancers du scrotum, d'après l'augmentation de fréquence de ces cancers chez les ramoneurs. Thiersch (1875) décrivait une association entre l'exposition à la lumière ultraviolette et le développement de cancers cutanés (48). La génotoxicologie a débuté avec le travail de Muller (1927) qui a montré qu'une irradiation de drosophile par des rayons X augmentait la fréquence de mutations par rapport à celle observée dans le groupe contrôle (49).

Dans le domaine de l'analyse des risques, l'académie des sciences américaine publiait en 1956 un ouvrage sur les effets biologiques des radiations atomiques, affirmant pour la première fois qu'une mutation génétique devait être considérée comme un danger pour l'être humain, en introduisant par la même le concept de linéarité aux faibles doses, débattu par les experts depuis 1927 et les travaux de Muller (date à laquelle celui-ci estima une telle relation lors de l'exposition de drosophiles à des doses élevées de rayons X). Après deux décennies de recherche sur les mécanismes de génotoxicité et de mutagenèse, la découverte de l'ADN en tant que cible moléculaire clé des substances cancérigènes et les travaux de Ames (50) renforcèrent l'hypothèse mécanistique associant les mutations au cancer (*somatic mutation hypothesis*) conduisant à considérer le concept « les cancérigènes sont tous des mutagènes » à la base des décisions méthodologiques d'évaluation des risques au cours des années 70 (51). Le test d'Ames, rapidement utilisé par les laboratoires industriels et académiques, avait un pouvoir prédictif d'effet cancérigène chez le rat d'environ 60 %. D'autres essais à court terme de génotoxicité ont par la suite été conçus. Dès lors, ces éléments ont été intégrés dans les approches réglementaires d'évaluation des produits chimiques : C'est par exemple à partir de 1984 que les essais de génotoxicité ont été spécifiquement introduits dans les procédures standardisées de l'OCDE, et il a été proposé en 1987 d'utiliser une batterie de 4 tests à court terme associant mutagenèse et génotoxicité avec une prédiction de 70 % d'un effet cancérigène chez le rat (52).

Depuis, et jusqu'aux prochaines évolutions attendues sur la question des perturbateurs endocriniens (PE) (V. infra III.3.2.2), il n'y a pas d'autres mécanismes dont l'étude est explicitement requise d'un point de vue réglementaire. Pourtant, en cancérogénèse, les mécanismes moléculaires impliqués dans le développement tumoral suite à une exposition aux agents physiques ou chimiques ont été largement étudiés et sont mieux connus. En ce sens, le concept « les cancérigènes sont tous des mutagènes » n'est plus d'actualité, d'autant plus que l'effet cancérigène de composés à activité hormonale comme le distilbène était connu. De plus, depuis l'explosion des travaux de recherche sur la régulation épigénétique au début du 21^{ème} siècle (53), il est désormais acquis qu'un lien éoigénétique causal peut être évoqué selon les tumeurs en particulier avec l'implication de micro-ARN ou du niveau de méthylation de promoteurs de gènes dans le développement tumoral (54).

Il est intéressant de noter que l'évaluation de la nature des effets induits par les produits chimiques sur la santé de l'être humain et de l'environnement est corrélée aux essais réglementaires, voire dépendante de

²⁷ TA Montreuil, 2 juillet 2020, Mme Emmanuelle B. épouse L. et autres, n° 1704275 ; Mme Chrystèle D. G. D. B. et autres, n° 1704392 ; Mme Marie A. épouse P. et autres, n° 1704394.

²⁸ CE, 9 novembre 2016, Madame Georgel, n° 393904 ; Mme Faure et Ministre des affaires sociales, de la santé et des droits de la femme, n° 393902 et 393926 ; et Madame Bindjoui, n° 393108.

ceux-ci. Une observation symétrique concerne l'absence de prise en compte de mécanismes de cancérogenèse autres que la mutagenèse, comme par exemple les modifications épigénétiques (méthylation de l'ADN, micro-ARN, modifications post-traductionnelle des histones), même si le développement de tumeurs chez les rats exposés pendant 2 ans peut reposer sur la participation de modifications épigénétiques. Enfin des perturbations d'organes comme l'immunité de la barrière intestinale par le bisphénol A, du microbiote intestinal par le glyphosate, voire de fonctions comme l'activité mitochondriale avec les SDHi avec de potentielles conséquences sanitaires ne sont pas évaluées dans un cadre réglementaire. Tout comme les mécanismes endocriniens, d'autres mécanismes biologiques fondamentaux et partagés entre les espèces pourraient ainsi être étudiés de manière plus approfondie.

Deux exemples seront mentionnés ici, du fait des liens étroits avec les éléments considérés dans ce rapport : d'une part la méthylation des gènes, mécanisme important dans les processus métastatiques (dommage non pris en compte, de manière focalisée, en réglementation), et d'autre part la question de la mitotoxicité, mécanisme impliquant les fonctions vitales cellulaires (respiration), qui a été considéré par le collectif de chercheurs à l'origine de la saisine de la cnDAspe.

L'épigénicité se définit comme l'étude des modifications de l'expression des gènes qui sont transmissibles lors de la mitose et/ou la méiose, mais ne découlent pas de modifications dans la séquence de l'ADN (55). Ces modifications sont induites par l'environnement au sens large (ex : alimentation, PE, tabac²⁹). Elles sont matérialisées par des marques biochimiques tels que la méthylation des îlots CpG des régions promotrices des gènes transcrits, l'expression de micro-ARN (miARN) ou les modifications post-traductionnelles des histones (méthylation, acétylation...). Les marques de méthylation de l'ADN vont inactiver les gènes concernés car ils deviennent inaccessibles aux protéines impliquées dans la transcription. Les miARN sont des petits ARN non codants et régulateurs de l'expression génique qui sont impliqués dans des fonctions physiologiques cellulaires essentielles et en particulier dans les mécanismes de cancérogenèse. Les marques liées aux histones modifient l'état de compactage de la molécule d'ADN, favorisant ou au contraire limitant l'accessibilité aux gènes (en fonction du positionnement et degré de méthylation). Les modifications épigénétiques, bien que réversibles, peuvent être transmissibles au cours des divisions cellulaires. Ce phénomène est particulièrement important au cours du développement embryonnaire et certaines marques épigénétiques pourraient même passer à la descendance (notion d'empreinte parentale)³⁰. La Figure 3 illustre les modifications épigénétiques observés lors d'exposition à différents agents toxiques.

Il est désormais largement admis que des anomalies épigénétiques contribuent au développement et à la progression des cancers, en particulier la méthylation de l'ADN au niveau des îlots CpG (contribuant à l'inactivation des promoteurs), l'expression de miARN et des modifications post-traductionnelles des extrémités amino-terminales des histones. En effet, les processus épigénétiques interviennent dans la régulation de la division cellulaire, la différenciation, la survie, la mobilité, etc. L'altération de ces mécanismes favorise la transformation des cellules saines en cellules cancéreuses.

²⁹ <https://www.cancer-environnement.fr/409-Epigenetique-et-environnement.ce.aspx>

³⁰ <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/epigenetique>

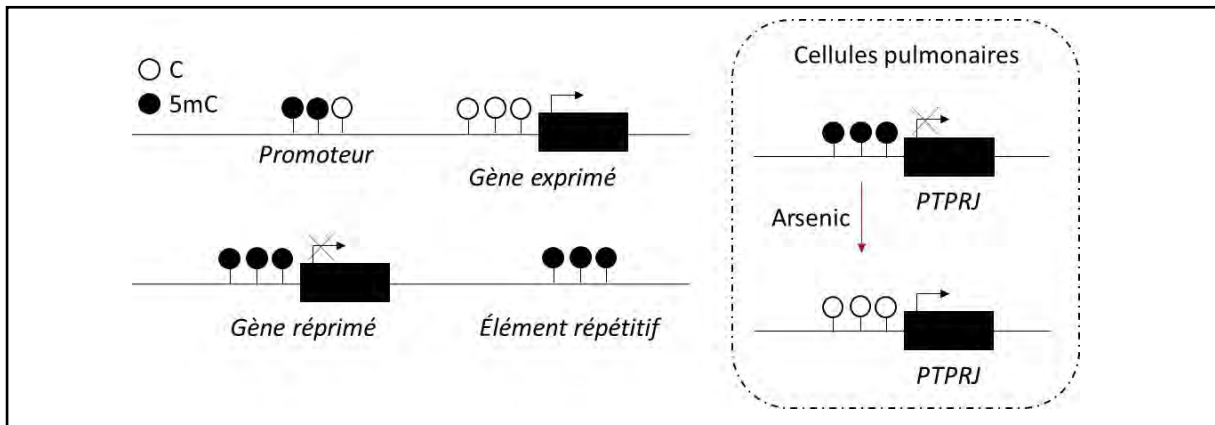


Figure 3 : Une illustration des modifications de la méthylation de l'ADN dans le tissu pulmonaire *in vivo* lors d'exposition à l'arsenic, adapté de (56). Certaines de ces modifications sont corrélées à l'expression des gènes (par exemple pour PTPRJ). Le maintien stable de ces modèles épigénétiques modifiés garantit qu'une mémoire de cette exposition subsiste, même après la disparition du signal initiateur. Les boules de couleur correspondent à différentes marques épigénétiques : blanc (cytosine), noir (5-méthylcytosine), PTPRJ : Protein Tyrosine Phosphatase Receptor Type J.

Des anomalies épigénétiques activant des oncogènes ou inhibant des gènes suppresseurs de tumeurs ont pu être mises en évidence (57). De même, des mutations affectant des gènes codant les enzymes responsables des marquages épigénétiques ont été identifiées dans des cellules tumorales. Reste à savoir si ces phénomènes sont la cause ou la conséquence du développement de cancer. Il semble néanmoins qu'ils participent à la progression tumorale (évolution du cancer). Plus récemment, il a été montré que les patients atteints d'un cancer de la prostate ayant une hypométhylation de certaines régions de l'ADN présentaient une évolution clinique péjorative (58). De même, des modifications dans les profils de méthylation pourraient expliquer le potentiel métastatique du cancer colorectal (les métastases étant la principale cause de mortalité de ce cancer : 90 % de ceux-ci) (59) et celui du mélanome, qui est l'un des cancers au cours duquel les métastases cérébrales sont les plus fréquentes (hyper-méthylations de l'ADN du promoteur du gène HOXD9 dans ces métastases cérébrales) (60). Enfin, le rôle de l'épigénétique est soupçonné dans le développement et la progression d'autres maladies complexes et multifactorielles (maladies neurodégénératives ou métaboliques par exemple). Sur la question des produits phytopharmaceutiques, la méthylation de l'ADN a déjà été associée aux expositions professionnelles humaines (évaluées à partir de matrices emplois-expositions) (61).

La mitotoxicité se définit comme la toxicité exercée par une substance sur les fonctions mitochondriales dans leur ensemble (qui inclut de nombreux paramètres). La mitochondrie est un organe intracellulaire à deux membranes (externe, perméable et interne, imperméable) des organismes eucaryotes (unicellulaires comme les levures, pluricellulaires animaux et végétaux) présent dans une très large majorité des cellules de ces organismes. Cet organe réalise une fonction clé pour la cellule : la respiration cellulaire liée au fonctionnement de complexes protéiques enchâssés dans la membrane interne. Ce processus est essentiel car couplé à la production de l'ATP (Adénosine TriPhosphate), molécule représentative de l'énergie cellulaire, utilisée dans de très nombreux processus vitaux. Cette fonction couplée respiration/production d'ATP ne doit pas occulter d'autres processus mitochondriaux eux aussi essentiels : métabolisme (β -oxydation des acides gras, cétolyse, cétogenèse), régulation du suicide cellulaire (apoptose), etc. Une atteinte mitochondriale, modérée à majeure, a donc nécessairement des conséquences importantes pour la cellule, qui peut être amenée à s'adapter ou à mourir.

Les paramètres principaux qui peuvent indiquer un dysfonctionnement des mitochondries (mitotoxicité) sont :

- le nombre des mitochondries : une mitochondrie se forme à partir d'une autre mitochondrie. Ce paramètre détermine les capacités notamment respiratoires d'une cellule. Un déficit du nombre

de mitochondries (sans dysfonctionnement propre) peut altérer les capacités respiratoires de la cellule

- la forme des mitochondries : un élargissement des mitochondries (forme générale) ou une modification de la forme des crêtes mitochondriales (membrane interne, altération spécifique) sont deux exemples de modification qui peuvent témoigner d'une atteinte mitochondriale.
- l'activité de fonctions représentatives de la mitochondrie comme la production de CO₂ (qui est le fait d'un complexe enzymatique (la pyruvate déshydrogénase) et du cycle de Krebs) elle-même couplée à la respiration (consommation d'O₂), elle-même couplée à la production d'ATP ainsi que de métabolismes comme celui de la glutamine, peut révéler une mitotoxicité. La difficulté des couplages peut rendre difficile l'identification précise de l'origine de la mitotoxicité mais les évolutions technologiques ont permis d'individualiser les mesures d'activité de nombreuses cibles potentielles comme celles des 5 complexes de la chaîne respiratoire (exemple récent de la technologie Seahorse).
- l'activité pro-apoptotique de la mitochondrie par le biais de la libération d'un facteur protéique, le cytochrome c, peut s'apparenter à une forme de mitotoxicité bien que ce processus témoigne plutôt d'un processus adaptatif général de la cellule à son environnement (manque de nutriments) ou à son fonctionnement propre (vieillesse et accumulation de mutations dans son ADN) qui active ce processus mitochondrial.

De nombreuses molécules sont mitotoxiques (ex. du cyanure qui bloque le complexe IV) et à ce titre, de nombreux produits phytopharmaceutiques rentrent dans cette catégorie. Pour reprendre l'exemple de la chaîne respiratoire composée *stricto sensu* de 4 complexes (I, II, III, IV) et couplée à l'ATPase FoF1 (complexe V, produisant l'ATP), plusieurs pesticides naturels et de synthèse sont connus pour leur effet assez spécifique sur leurs sous-unités protéiques. Voici quelques exemples :

- complexe I : roténone (produit naturel issu de plantes tropicales) qui a été retirée du marché à partir de 2008 en France du fait de son lien épidémiologique et expérimental avec la maladie de Parkinson mais aussi avec des atteintes neurodéveloppementales (62).
- complexe II (ou Succinate Déshydrogénase ou SDH) : inhibiteurs de la SDH (ou SDHi) qui par définition bloquent la transmission des électrons selon la séquence des « complexes II-III-IV » ce qui n'évite pas théoriquement le cheminement de ceux-ci selon la séquence « complexes I-III-IV ». Plusieurs SDHi sont commercialisés en France et leur toxicité sur l'être humain fait l'objet d'hypothèses actuellement testées du fait de la grande conservation de la SDH à travers l'évolution des espèces vivantes. Plusieurs pistes de travail sont à l'étude, dont les cancers et les maladies neurodéveloppementales.
- complexe III : strobilurines connues pour causer des irritations cutanéomuqueuses (63).

Ces complexes fonctionnent en série (Figure 4) et le dysfonctionnement partiel ou total de l'un d'entre eux impacte la consommation d'O₂ (baisse), la production d'ATP (baisse), mais aussi les autres métabolismes qui leur sont couplés (ex : l'activité du cycle de Krebs, et donc la production de CO₂).

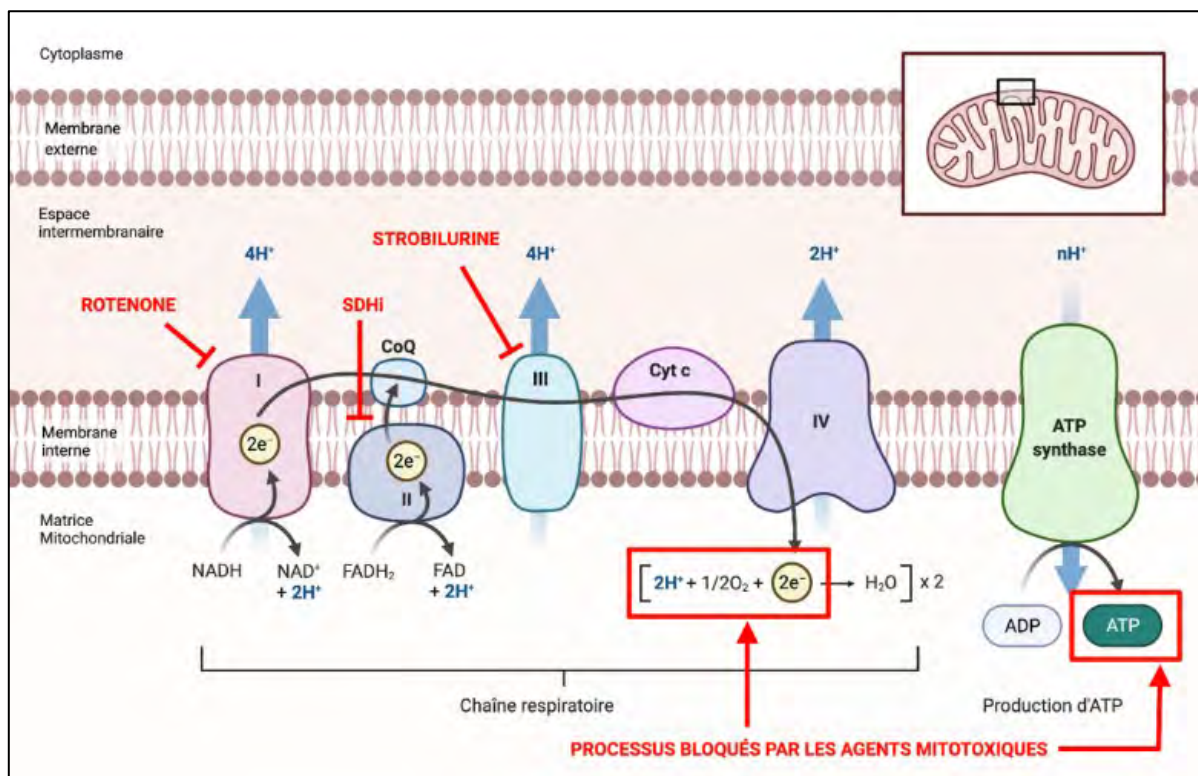


Figure 4 : Une illustration du mode d'action de trois types de mitotoxiques sur la chaîne respiratoire des mitochondries ayant pour conséquence son blocage et celui d'un processus couplé : la production d'ATP. Illustration créée avec BioRender.com

A noter qu'un dysfonctionnement partiel de la chaîne respiratoire n'est pas sans conséquence lorsque l'inhibition est levée car la reprise d'activité peut s'accompagner d'une mauvaise utilisation du dioxygène (O_2). Cette mauvaise utilisation entraîne la production de dérivés réactifs de l'oxygène (ROS en anglais pour *reactive oxygen species*) comme le radical hydroxyle (OH^\bullet), produit issu d'une réaction de dissociation de peroxydes (eau oxygénée ou peroxyde d'hydrogène H_2O_2) en présence d'ions métalliques. Ce processus est suspecté de jouer un rôle dans le mécanisme causal reliant l'exposition à certains pesticides et la maladie de Parkinson ou les cancers. Un déficit de fonction mitochondriale est classiquement observé dans de nombreuses cellules tumorales qui utilisent préférentiellement une glycolyse anaérobie (glucose \rightarrow lactate) pour produire de l'ATP (shuntant ainsi la mitochondrie) : c'est l'effet Warburg (64).

La mitotoxicité est ici donnée à titre d'illustration. D'autres organites cellulaires tout comme les communications entre ces différents éléments et les voies de régulation associées ont aussi un rôle fondamental dans l'homéostasie de la cellule. Ainsi, dans l'étude de ces types de toxicité, l'importance doit avant tout être donnée aux niveaux d'exposition de ces systèmes, en termes de durée (notion de chronicité), de fréquence ou de concentrations (variations de doses). Cela rejoint donc la question de l'exposition des populations, et donc d'une manière plus générale celle des risques, et pas uniquement du danger tel que cela peut être mentionné dans les mécanismes de protection réglementaire (Reach, article 57(f), CLP, article 52, voir paragraphes suivants). Cela a d'ailleurs été récemment illustré pour évaluer le caractère faiblement neurotoxique de l'azoxystrobine médiée par l'inhibition du complexe mitochondrial III. A partir d'une lecture croisée avec l'antimycine A en référence (connue pour inhiber la chaîne respiratoire en bloquant CIII), et les autres strobilurines, l'OCDE a conclu à un potentiel de danger (ici inhibition) faible de l'azoxystrobine, sans effet neurotoxique observé *in vivo* (65).

Si l'on reprend la question des SDHi, ces éléments sont en phase avec ceux présentés à la fois dans l'avis de l'Anses et celui de la cnDAspe de 2019 qui font bien la distinction entre le danger et le risque (66,67) :

- l'Anses a fait valoir les faibles niveaux d'expositions (alimentaires) avec un métabolisme et une élimination rapide, et les exceptionnels dépassements de LMR en plus de l'absence de données suggérant une augmentation de l'incidence des cancers spécifiques (paragangliomes, phéochromocytomes) associés au déficit en SDH, ou un impact pour les organismes de l'environnement.
- la cnDAspe faisait état d'un doute sérieux sur les dangers, non pris en compte dans les procédures réglementaires, mais d'incertitudes substantielles sur les risques pour la santé humaine liés à l'exposition aux SDHI appelant à poursuivre les recherches.

III.2.3.2 L'évolution réglementaire : le développement des « adverse outcome pathways » (AOP)

Outre les essais de toxicologie *in vivo* et *in vitro*, la connaissance des interactions cibles/ligands au plan moléculaire a incité les chimistes à développer des approches complémentaires *in silico* avec pour objectifs de synthétiser ou sélectionner des molécules avec une affinité d'interaction plus forte avec le site de liaison sauvage ou muté. De plus la connaissance des structures des cytochromes est utilisée pour prédire les sites majeurs de métabolisation (oxydation en général) des agents d'une série chimique.

Par ailleurs, l'évolution des connaissances en physiologie, en biologie, et celles relatives à la signalisation cellulaire, permet désormais de proposer pour la majorité des pesticides un mode d'action (*mode of action*, MOA) qui correspond à une séquence d'étapes allant de l'interaction de l'agent chimique avec une cellule cible aux modifications fonctionnelles et/ou anatomiques qui aboutissent à un effet toxique pour un organisme. Selon le règlement Reach, le MOA d'une substance, lorsqu'il est connu, est utile en santé humaine pour déterminer les valeurs toxicologiques de référence (par exemple pour le choix de la méthode d'extrapolation aux faibles doses, à savoir à seuil ou sans seuil, ou pour la transposition inter-espèces). Dans ce processus d'évaluation des dangers, le concept de l'*adverse outcome pathway* ou chemin de l'effet néfaste (AOP) illustre la recherche d'une meilleure compréhension des mécanismes toxiques, à la fois dans les domaines de la santé humaine et de l'environnement. L'AOP débute par les événements initiaux (MIE pour *molecular initiating events*, par ex. activation d'un récepteur) suivis par une séquence d'événements biologiques clés (KE pour *key events*, par ex. régulation d'un gène impliqué dans le métabolisme des lipides) moléculaires, cellulaires et tissulaires, liés entre eux (KER pour *key event relationships*), qui mènent à un effet néfaste (AO ou *Adverse Outcome*, par ex. stéatose hépatique) (68,69).

Ainsi l'AOP organise des événements clés, à différents niveaux d'organisation biologique (moléculaire, cellulaire, tissu, organe, organisme et population). L'AOP repose sur les relations entre ces différentes étapes qui peuvent être établies à partir d'observations causales soit mécaniques, soit obtenues par déduction ou basées sur des corrélations. Par rapport au MOA qui rend compte des effets au niveau des tissus et organes, un AOP permet d'évaluer l'impact d'une substance chimique sur un organisme, voire une population. La substance n'est pas dans l'AOP mais si elle active le MIE, elle peut être suspectée en amont de conduire à l'AO (Figure 5).

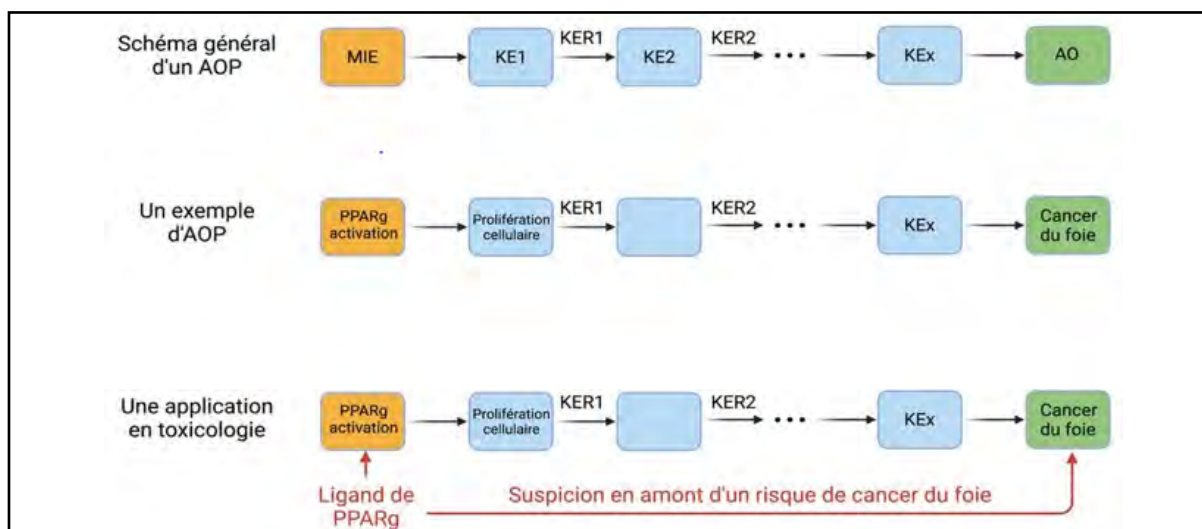


Figure 5 : Une illustration théorique du modèle « AOP » pour *Adverse Outcome Pathways*.
 En haut, le schéma général d'un AOP avec le MIE (Molecular Initiating Event), les KEs (Key Events), les KERs (KE relationships) et l'AO (Adverse Outcome) ; au milieu, un exemple d'AOP ; en bas, un exemple d'utilisation en toxicologie.

A l'échelle réglementaire, l'OCDE a proposé une approche scientifique appelée « Integrated Approaches to Testing and Assessment » (IATA), qui combine différents types de données pré-existantes et nouvelles (de natures diverses, *in vitro*, *in vivo* et computationnelles) pour étudier une question spécifique en rapport avec des événements de santé (70). Les AOP peuvent être utilisés dans le développement de l'IATA (71–73). L'OCDE a également lancé une plateforme AOP-wiki avec pour objectif que les AOP validés seront utiles pour faire évoluer les lignes directrices, comme celle relative à la sensibilisation cutanée : les lignes directrices LD442C, D et E³¹ évaluent chacune un des 4 KE de l'AOP³². L'étude de l'applicabilité de ces méthodes et outils dans le cadre réglementaire et pour la prise de décision est en cours depuis 2015 et a fait l'objet de nombreuses publications de l'OCDE³³.

Dans ce contexte, les expériences de l'Agence européenne de sécurité alimentaire (Efsa) présentées en Figure 6 conduisent également à recommander le changement de paradigme de l'évaluation des risques réglementaires, dans l'optique de mieux intégrer l'épidémiologie, et d'appliquer le cadre conceptuel des AOP pour mieux comprendre la plausibilité biologique des dommages observés dans les études épidémiologiques et mieux utiliser les nouvelles données toxicologiques en amont (74,75).

³¹ Le KE1 est évalué avec l'essai n° 442C : sensibilisation cutanée in chemico (essai portant sur l'événement clé relatif à l'établissement d'une liaison covalente avec les protéines, dans la voie toxicologique impliquée dans les effets indésirables) ; le KE2 est évalué avec l'essai n° 442D: Sensibilisation cutanée in vitro (Méthode d'essai ARE-Nrf2 luciférase) ; le KE3 est évalué avec l'essai n° 442E: Sensibilisation cutanée in vitro (Essai de sensibilisation cutanée in vitro portant sur l'événement clé relatif à l'activation des cellules dendritiques dans la voie toxicologique impliquée dans les effets indésirables pour la sensibilisation cutanée). Pour le KE4, la prolifération des lymphocytes T, est évaluée indirectement par l'essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques (ELGL) chez la souris.

³² <https://aopwiki.org/aops/40>

³³ <https://www.oecd.org/fr/securitechimique/iata-integrated-approaches-to-testing-and-assessment.htm#Overview>

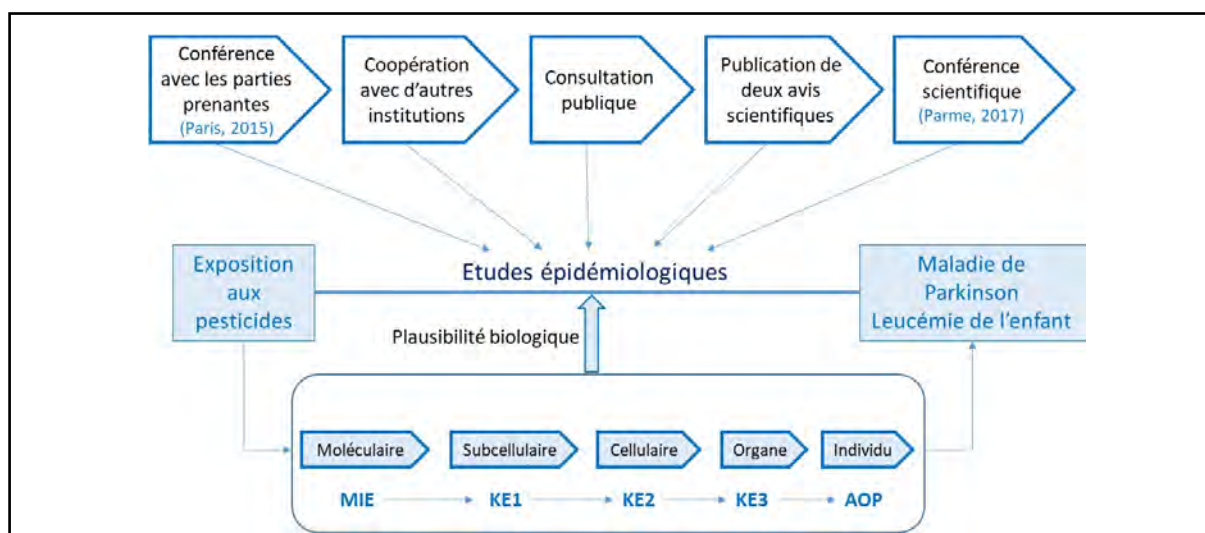


Figure 6 : Activités de l'Efsa dans l'intégration des données épidémiologiques pour l'évaluation des risques liés aux produits phytopharmaceutiques. Traduit de (74).

III.3 La problématique de l'incertitude

L'incertitude est un concept qui fait l'objet de nombreuses définitions. Selon l'ISO, l'incertitude est un état, même partiel, de défaut d'information concernant la compréhension ou la connaissance d'un événement ou de ses conséquences³⁴. Dans le domaine de l'expertise scientifique, l'Anses avait défini l'incertitude, à partir des nombreuses définitions proposées par les institutions nationales ou internationales, comme « un manque ou une limite dans les connaissances disponibles pour évaluer une situation en vue d'une prise de décision ». Dans le contexte de l'évaluation des risques, « l'analyse d'incertitude est un processus ayant pour objectif d'identifier, décrire, quantifier et communiquer les incertitudes associées aux résultats » (76).

Le terme d'incertitude peut avoir des acceptations plus ou moins radicales selon le contexte et l'application. On peut par exemple noter qu'il n'a pas le même sens selon que l'on parle du niveau ou de l'ampleur de l'incertitude, ou d'une « situation d'incertitude ». Dans le premier cas, on peut se référer à des questions de quantification, que l'on traite (en simplifiant) par les outils des statisticiens qui permettent d'encadrer par des intervalles de confiance. On peut également se baser sur des appréciations qualitatives de l'incertitude, par exemple par l'utilisation d'inférences³⁵, de l'effet sur des populations de travailleurs à la population générale ou aux enfants, de l'animal à l'homme, d'un type d'exposition à un autre, d'une substance à une autre au sein d'une même famille chimique, etc. Ces inférences sont généralement basées sur l'expérience (ce qui a déjà été observé dans une condition particulière et qui est considéré comme raisonnablement généralisable). Dans le second cas, c'est la causalité qui est en question, et la réalité même d'un effet ou d'un lien causal. Pour mieux qualifier cette incertitude « radicale », on peut parler « d'ambiguïté » pour décrire la situation, comme l'avait fait le CPP (77). La théorie de la décision en économie reprend des discussions de ce type, opposant par exemple les « situations de risque » quand les incertitudes sont probabilisables et les « situations d'incertitude ».

Il est à noter que dans les différentes disciplines mobilisées ici, la notion d'incertitude (et *a fortiori* de certitude) ne recouvre pas les mêmes choses. En sciences de la vie par exemple, lorsqu'on évalue le risque, on parlera d'incertitude, mais en la gradant de « faible » à « importante ». Les notions de risques « possible » à « avéré » peuvent se rapporter à cette gradation de l'incertitude. On ne parle pas, ou rarement, de certitude, et on parle peu d'ambiguïté (mais plutôt d'incertitude majeure ou excessive).

³⁴ <https://www.iso.org> : ISO Guide 73:2009(fr) Management du risque — Vocabulaire ; ISO 31000:2009(fr) Management du risque — Principes et lignes directrices (note 5 à l'article).

³⁵ Opération logique par laquelle on admet une proposition en vertu de sa liaison avec d'autres propositions déjà tenues pour vraies. En modélisation, l'inférence est l'ensemble des techniques permettant d'induire les caractéristiques d'un groupe général (un type de population ici) à partir de celles d'un groupe particulier (les modèles employés), en fournissant une « mesure » de l'incertitude sur la prédiction.

Dans le droit au contraire, on évoquera plutôt le terme de certitude lorsque le risque peut être estimé (qu'il soit avéré, probable, voire possible) et d'incertitude lorsque la situation est ambiguë (Figure 7). C'est en cela que la logique du CPP ne faisait pas la distinction épistémologique entre les termes « avéré » et « possible » en 2010.

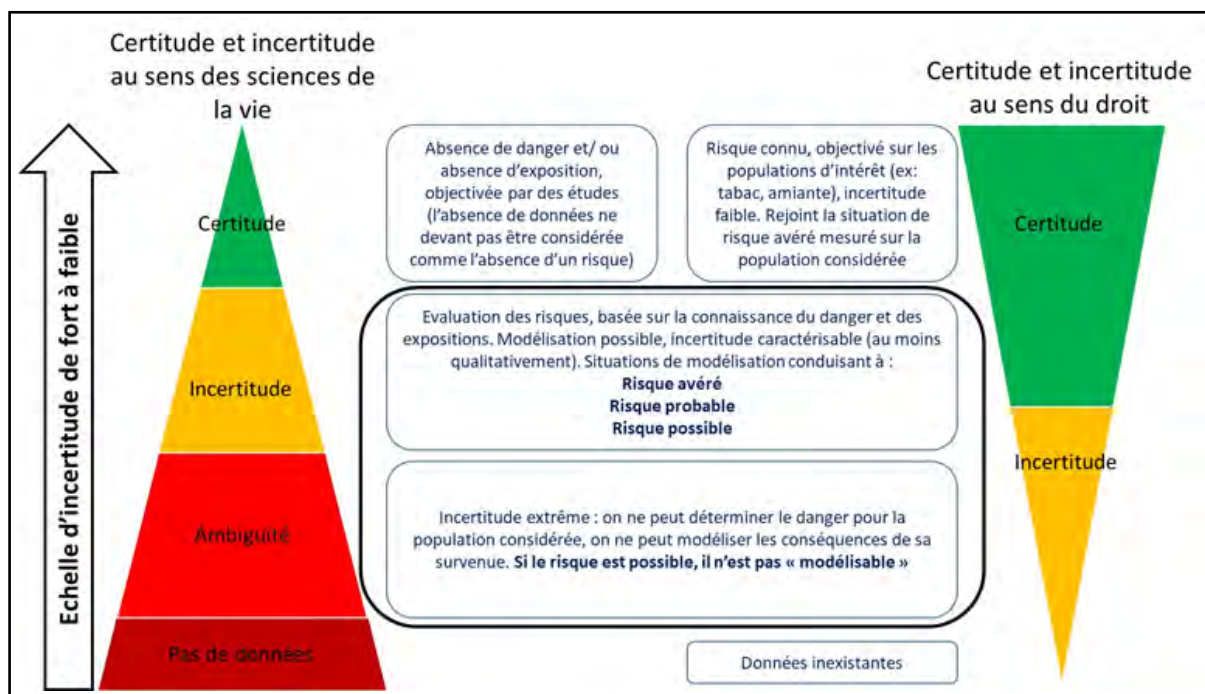


Figure 7 : Les notions de certitude et d'incertitude utilisée en sciences de la vie et en droit, adapté de la Figure 2.

III.3.1 La recherche scientifique, processus qui vise à limiter l'incertitude

L'incertitude est une question inhérente à l'énoncé scientifique. C'est en cela le moteur de la recherche scientifique, le caractère essentiel qui fait avancer la connaissance : dans le cadre d'une démarche hypothético-déductive, le chercheur pose de nouvelles hypothèses qu'il tente de valider en utilisant une méthodologie précise. Cette incertitude peut par ailleurs être liée à des résultats différents obtenus sur la base d'expérimentations menées avec des xénobiotiques équivalents mais utilisés sur la base de protocoles sensiblement ou légèrement différents (cinétique, solvants utilisés...) et insuffisamment précisés dans la section « matériel et méthodes » des publications scientifiques. La publication de résultats dans le domaine de la toxicologie devrait être conditionnée à une précision extrême pour être en mesure de garantir le mieux possible la répétabilité inter-laboratoires.

Les données produites dans le domaine des substances chimiques et de la santé publique environnementale sont par nature incertaines et chaque hypothèse validée ou invalidée par chaque étude scientifique peut être considérée comme une étape dans l'amélioration des connaissances qui lie l'exposition à l'effet, tel que présenté dans la Figure 8. Le continuum de l'exposition à l'effet est étudié au travers d'un grand nombre de disciplines différentes, incluant à la fois les sciences de l'exposition, les sciences biologiques et les sciences environnementales (modélisations et transferts, chimie analytique, cinétique, biologie cellulaire et moléculaire, toxicologie, épidémiologie, etc.) (78).

L'incertitude est d'autant plus importante qu'en santé environnementale, les expositions des populations et des écosystèmes sont faibles et multiples et que les maladies non transmissibles sont chroniques et ont une origine multifactorielle. D'une part, les études observationnelles peinent à identifier des risques en raison d'un manque de puissance statistiques (effectifs souvent insuffisants lié aux coûts des études, biais fréquents de classification des expositions, biais possible dans la définition ou classification de certaines pathologies, absence de connaissances suffisantes sur les liens entre dose externe et dose

interne/métabolisme,) et, d'autre part, les études contrôlées ne peuvent être prévues sur les populations d'intérêts pour des raisons éthiques.

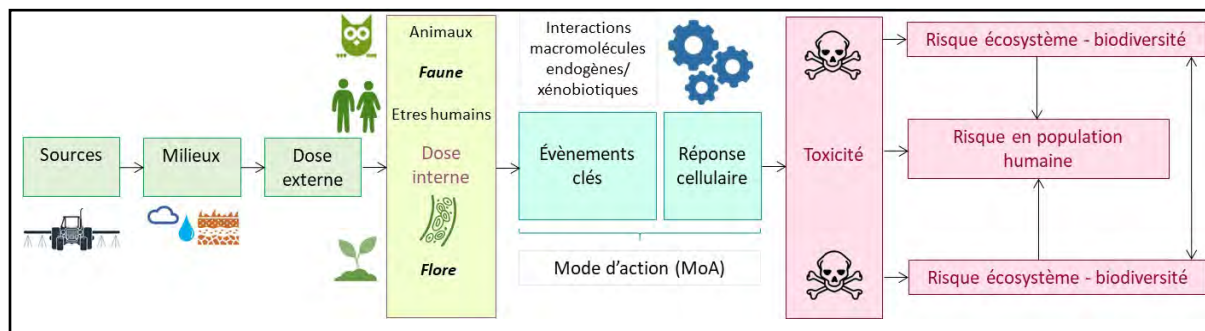


Figure 8 : Continuum de la source à l'exposition et à l'effet en population

De fait on utilise des modèles qui servent un but de connaissance pour d'autres espèces. Par exemple, le rongeur ou la lignée cellulaire sont pris comme modèle pour l'être humain, ou encore le ver de compost (*Eisenia* sp.) comme modèle pour l'écosystème sol. Par ailleurs, les effets observés en expérimentation dépendent également du contexte des protocoles employés (ex : disponibilité des modèles animaux, nutrition, manipulation des individus, traitement des cellules en culture à différents temps de la journée, etc.). Ces protocoles sont difficilement intégralement reproductibles en l'absence de la fourniture d'un plan expérimental détaillé. Il est donc normal que la recherche produise des résultats qui ne soient pas forcément convergents. Ils n'en sont pas pour autant imparfaits. C'est le cumul de plusieurs observations sur différents modèles, et de plusieurs résultats de différents types, qui permet de conclure avec un degré d'incertitude moindre. On parle généralement de faisceaux d'arguments ou d'indices convergents (incluant un ensemble d'études, et un sembler de modèles qui ne se limitent pas par exemple au seul modèle rongeur). Cela rejoint les méthodologies employées par le CIRC pour évaluer la cancérogénicité (79), ou plus récemment les recommandations formulées par l'Anses sur l'évaluation des données disponibles et de la qualité des études en évaluation des risques (analyse du poids des preuves) pour améliorer la transparence de l'expertise (76).

On doit, par ailleurs, rappeler que la place de l'incertitude dans la démarche et les résultats scientifiques dépend également des contextes épistémologiques de référence. Or, le tournant épistémologique des années 1960 a montré que les périodes de « crises » scientifiques et d'incertitude, au sens de Kuhn, sont tout à fait normales c'est-à-dire ici historiquement récurrentes, ou encore que la réfutation des certitudes et, par là, la production d'incertitudes est au cœur de la dynamique scientifique telle que détaillée par le falsificationnisme popperien³⁶. Par contre, ce qui est en jeu depuis la fin du XX^{ème} siècle, c'est la représentation sociale de la science et de la décision, c'est la mise en question du modèle rationnel légal qui donne à la science le rôle de produire de la connaissance et à la politique l'ambition de servir l'intérêt général. Avec la montée des préoccupations écologiques et sanitaires, ce modèle s'est en partie fissuré et de nouvelles formes de productions de connaissances et de contre-expertise, d'une part, de représentations d'intérêt divers d'autre part, sont venues contribuer aux débats : c'est la constitution de ce que Callon *et al.* ont nommé les forums hybrides (81). Ces scènes de débats sont ouvertes à de multiples acteurs, qui mobilisent d'autres formes de connaissances et créent de nouvelles connexions entre les problématiques débattues, cette interconnexion générant une complexité croissante. Les forums hybrides ne cherchent pas à alimenter les incertitudes mais au contraire à contribuer à la production de connaissances partagées. Il faut donc totalement les différencier d'une démarche de production socialement organisée d'incertitude, c'est-à-dire des mécanismes conduisant certaines organisations à produire délibérément ou non des incertitudes, le plus souvent pour minimiser un problème (les risques

³⁶ Pour Popper (80), le but de la science est de rendre faux (de falsifier) des énoncés jusque-là considérés comme vrais (ou, dans la pensée de Popper, comme non faux). La science ne produit pas de vérités mais des énoncés robustes ; l'accumulation de travaux scientifiques vise à la fois à renforcer cette robustesse tout en cherchant à falsifier les énoncés.

chimiques, le changement climatique) mais parfois pour masquer les limites des problèmes d'évaluation ou d'utilisation de substances (V. infra).

Autrement dit, et pour paraphraser Beck, quand bien même la science est reconnue pour apporter des solutions, elle est aussi désignée comme la source de problèmes majeurs (82). De ce fait elle doit adopter une posture réflexive qui la conduit à reconnaître ses propres limites. Mais, les apports de Beck et de Callon *et al.* soulignent que si l'incertitude (ou le risque) est d'abord négative, en ce qu'elle entraîne des effets inattendus néfastes, qui ponctuent par des crises sanitaires et environnementales une modernité guidée par le progrès scientifique et technique et l'efficacité économique, elle peut également être vertueuse à partir du moment où elle génère des contre-pouvoirs qui viennent contrôler et juger ce système technique (pour Beck), et où elle permet des scènes de débats ouvertes, les forums hybrides, source d'innovation cognitive et de reconfiguration sociale et politique (pour Callon *et al.*). L'expression « tous épidémiologistes », contemporaine de la crise du Sars-cov2, reflètent peu ou prou cet investissement de la société dans son ensemble dans le dialogue entre science et incertitude.

III.3.2 Les mécanismes juridiques encadrant les risques en cas d'incertitude

En droit, la prise en compte de l'incertitude scientifique se traduit, d'abord, par la consécration combinée du principe de précaution et des clauses de sauvegarde, dans la plupart des réglementations sanitaire, phytopharmaceutique, alimentaire et environnementale (II.4.3.1). Elle se traduit, également, dans d'autres mécanismes juridiques bien distincts (II.4.3.2).

III.3.2.1 La clause de sauvegarde

Le mécanisme de la clause de sauvegarde est, en droit des contrats, destiné à couvrir les cas où des événements imprévus bouleverseraient l'équilibre contractuel initialement prévu entre les parties. Cette clause permet d'engager une nouvelle négociation entre celles-ci, de manière à revoir leurs engagements de départ au regard de circonstances nouvelles.

En matière sanitaire et environnementale, la clause de sauvegarde peut prendre la forme d'un moratoire, d'une restriction d'usage, d'une suspension, etc. Elle constitue un outil de mise en œuvre du principe de précaution qui a pour objectif de permettre aux institutions publiques (internationales, européennes et/ou étatiques) de répondre à leurs besoins de protection de la santé humaine ou animale et de l'environnement par des mesures provisoires, dictées par l'urgence, et portant atteinte aux principes de libre échange, et notamment, pour ce qui concerne l'Union européenne, au principe de libre circulation des marchandises qui gouverne le droit du commerce. En ce sens, elle est parfois regardée avec suspicion car elle peut constituer pour les États un moyen d'instaurer une restriction déguisée au commerce, au nom d'un certain protectionnisme sanitaire.

Une fois qu'ils sont autorisés, les produits chimiques (incluant les phytopharmaceutiques) étant considérés comme des marchandises, s'échangent, en principe, librement sur le marché mondial et ne peuvent être « discriminés » sans condition par les États.

Confrontés à un risque incertain d'atteinte à l'environnement, à la santé humaine ou animale, la clause de sauvegarde va leur permettre de s'écarter, pour un temps, de ces principes de libre échange pour édicter une restriction d'usage (voire une interdiction d'usage), à titre conservatoire, sans attendre un consensus scientifique quant à ce risque nouveau et présumé.

Une fois cette définition générale posée, on constate toutefois que chaque réglementation adopte des terminologies et des acceptions différentes des mécanismes de sauvegarde et prévoit des procédures distinctes pour leur déclenchement. L'identification des mesures susceptibles d'être prises comme la délimitation des situations justifiant qu'elles le soient ont ainsi pu varier au cours de ces dernières décennies.

Par exemple, dans le cadre de l'Organisation mondiale du commerce (OMC), l'Accord sur l'application des mesures sanitaires et phytosanitaires, dit « accord SPS », prévoit que « lorsqu'ils établiront ou maintiendront des mesures sanitaires ou phytosanitaires pour obtenir le niveau approprié de protection sanitaire ou phytosanitaire, les Membres feront en sorte que ces mesures ne soient pas plus restrictives

pour le commerce qu'il n'est requis pour obtenir le niveau de protection sanitaire ou phytosanitaire qu'ils jugent approprié, compte tenu de la faisabilité technique et économique. Dans les cas où les preuves scientifiques pertinentes seront insuffisantes, un Membre *pourra provisoirement* adopter des mesures sanitaires ou phytosanitaires sur la base des renseignements pertinents disponibles (...). Dans de telles circonstances, les Membres s'efforceront d'obtenir les renseignements additionnels nécessaires pour procéder à une évaluation plus objective du risque et examineront en conséquence la mesure sanitaire ou phytosanitaire dans un délai raisonnable »³⁷. Ces dispositions ont ouvert de nombreux différends sur leur interprétation et notamment la célèbre affaire dite du « bœuf aux hormones » qui opposait, à la fin des années 80, l'Union européenne et les États-Unis à propos de l'innocuité de la viande américaine traitée aux hormones de synthèse. Ces différends ont un point commun : l'invocation de la précaution par les États ayant instauré des mesures plus contraignantes que les normes de référence du commerce international, ouvrant la question d'un protectionnisme non tarifaire qui pourrait être mis en œuvre sous couvert de précaution (83) et la question du niveau d'incertitude scientifique permettant le déclenchement de la mesure restrictive. Il s'agissait alors de se demander si les doutes scientifiques quant à la dangerosité des viandes traitées aux hormones étaient suffisamment caractérisés pour justifier l'interdiction d'importation de ces marchandises sur le territoire européen.

En droit de l'Union européenne, et non plus dans le droit de l'OMC, les différentes clauses de sauvegarde prévues autorisent les États membres à poursuivre un niveau de protection plus élevé que celui qui a été retenu au terme du processus d'harmonisation destiné à assurer la libre circulation des marchandises et le fonctionnement du marché intérieur. Elles font donc office de garantie environnementale ou sanitaire provisoire, entre les mains des États, en ce qui concerne les produits phytopharmaceutiques et les produits chimiques.

En matière environnementale, ces clauses prennent appui sur l'article 191 du Traité sur le Fonctionnement de l'Union Européenne (TFUE) qui précise que « la politique de l'Union dans le domaine de l'environnement vise un niveau de protection élevé, en tenant compte de la diversité des situations dans les différentes régions de l'Union. Elle est fondée [notamment] sur les principes de précaution et d'action préventive (...). Dans ce contexte, les mesures d'harmonisation répondant aux exigences en matière de protection de l'environnement comportent, dans les cas appropriés, une clause de sauvegarde autorisant les États membres à prendre, pour des motifs environnementaux non économiques, des *mesures provisoires soumises à une procédure de contrôle de l'Union* ». Cet article doit également se lire en miroir de l'article 193 qui prévoit que les États membres puissent établir des mesures de protection renforcées, compatibles avec les traités et notifiées à la Commission. Cette clause est significative car la marge de manœuvre des États membres est assez ample. Certes, il est dit que les mesures nationales doivent être compatibles avec le droit de l'Union, c'est à dire avec le traité y compris dans ses dispositions consacrées à la libre circulation. Mais l'exigence n'est pas plus précisée. Par ailleurs, il est prévu que les mesures soient notifiées à la Commission, mais il est étonnant que le contrôle par la Commission des mesures de protection renforcées ne soit pas expressément prévu par l'article.

Les clauses de sauvegarde prennent également appui sur l'article 114 du TFUE. Celui-ci prévoit notamment que « si, après l'adoption d'une mesure d'harmonisation (...), un État membre estime nécessaire de maintenir des dispositions nationales justifiées par des exigences importantes visées à l'article 36 ou relatives à la protection de l'environnement ou du milieu de travail, il les notifie à la Commission, en indiquant les raisons de leur maintien. En outre, (...) si, après l'adoption d'une mesure d'harmonisation (...), un État membre estime nécessaire d'introduire des dispositions nationales basées sur des preuves scientifiques nouvelles relatives à la protection de l'environnement ou du milieu de travail en raison d'un problème spécifique de cet État membre, qui surgit après l'adoption de la mesure d'harmonisation, il notifie à la Commission les mesures envisagées ainsi que les raisons de leur adoption. Dans un délai de six mois après les notifications visées aux paragraphes 4 et 5, la Commission approuve ou rejette les dispositions nationales en cause après avoir vérifié si elles sont ou non un moyen de discrimination arbitraire ou une restriction déguisée dans le commerce entre États membres et si elles constituent ou non une entrave au fonctionnement du marché intérieur. En l'absence de décision de la Commission dans

³⁷ Art. 5.6 et 5.7 de l'Accord SPS.

ce délai, les dispositions nationales visées aux paragraphes 4 et 5 sont réputées approuvées (...) ». Enfin le §10 de l'article prévoit que « les mesures d'harmonisation visées ci-dessus comportent, dans les cas appropriés, une clause de sauvegarde autorisant les États membres à prendre, pour une ou plusieurs des raisons non économiques visées à l'article 36, des mesures provisoires soumises à une procédure de contrôle de l'Union ».

Sur la base de ces nombreuses dispositions du Traité, des clauses de sauvegardes spécifiques ont été introduites dans plusieurs réglementations sectorielles européennes. Ainsi, par exemple, l'article 129 du règlement Reach dispose que « lorsqu'un État membre est fondé à estimer qu'une *action d'urgence est indispensable pour protéger* la santé humaine ou l'environnement en ce qui concerne une substance telle quelle ou contenue dans une préparation ou un article, bien qu'elle satisfasse aux prescriptions du présent règlement, il peut prendre des mesures *provisoires* appropriées. Il en informe immédiatement la Commission, l'Agence et les autres États membres, en précisant les motifs justifiant sa décision et en communiquant les informations scientifiques ou techniques sur lesquelles sont fondées ces mesures provisoires. La Commission arrête une décision, selon la procédure visée à l'article 133, paragraphe 3, dans les 60 jours suivant la réception des informations communiquées par l'État membre. Cette décision : a) autorise ces mesures provisoires pour une période définie dans la décision ; ou b) invite l'État membre à annuler ces mesures provisoires. Si, dans le cas d'une décision visée au paragraphe 2, point a), la mesure provisoire prise par l'État membre consiste en une restriction à la mise sur le marché ou à l'utilisation d'une substance, celui-ci engage une procédure communautaire de restriction en présentant à l'Agence un dossier, établi conformément à l'annexe XV, dans les trois mois suivant la date de la décision de la Commission ».

Ainsi encore, l'article 52 du règlement CLP prévoit que « lorsqu'un État membre est fondé à estimer que, bien que satisfaisant aux prescriptions du présent règlement, une substance ou un mélange présente un *grave danger* pour la santé humaine ou pour l'environnement pour des motifs liés à la classification, à l'étiquetage ou à l'emballage, il peut prendre des mesures provisoires appropriées. Il en informe immédiatement la Commission, l'Agence et les autres États membres, en précisant les motifs justifiant sa décision ».

Dans le même sens, à propos des biocides, l'article 88 du règlement CE 528/2012 a prévu un mécanisme de sauvegarde en cas de « *risque sérieux immédiat ou de long terme* pour la santé humaine et en particulier pour les groupes vulnérables ou la santé animale ou l'environnement ». Pour qu'un État membre puisse se prévaloir de la mise en œuvre de cette disposition, il faut qu'il se base sur des « éléments nouveaux de preuve » et qu'il informe immédiatement la Commission et les autres États membres. Là où le règlement CLP fonde sa décision sur le danger (à la base de l'étiquetage), le règlement biocides évoque la notion de risque.

Le système mis en place par le règlement CE 1107/2009 relatif aux produits phytopharmaceutiques n'est pas tout à fait équivalent. Il se subdivise en deux temps. D'une part, il y a les « situations d'urgence ou d'extrême urgence », prévues aux articles 69 et 70, pour lesquelles un État membre va signaler à la Commission une situation qui nécessite la mise en œuvre d'une clause de sauvegarde, s'il lui apparaît clairement qu'une substance active, un phytoprotecteur, un synergiste ou un co-formulant approuvé ou un produit phytopharmaceutique, qui a été autorisé, est susceptible de constituer un *risque grave* pour la santé humaine ou animale ou l'environnement et que ce risque ne peut être maîtrisé de façon satisfaisante par lui-même. D'autre part, l'article 71 du règlement permet aux États de prendre le pas sur la Commission, lorsque celle-ci n'a pas agi sur le fondement des articles 69 et 70, mais qu'ils considèrent qu'ils doivent néanmoins prendre des mesures conservatoires provisoires. La Commission qui aura alors été informée en ce sens disposera d'un délai de trente jours ouvrables pour proroger, modifier ou abroger ces mesures conservatoires provisoires prises au niveau national. Là aussi, c'est le risque qui est mis en avant.

On notera trois différences notables entre ces deux dernières procédures. D'abord, là où le règlement biocides l'impose, le règlement CE 1107/2009 n'exige pas une « nouveauté » des données révélant le risque attaché à un produit phytopharmaceutique déjà autorisé. Ensuite, relativement à ces données prouvant l'existence du risque, elles doivent, dans le premier cas, fonder la décision de l'État, dans le second lui

permettre l'identification « claire » du risque. Enfin, à propos de ce risque, il doit être « sérieux » pour les produits biocides et « grave » pour les produits phytopharmaceutiques.

Ces différences induisent des incertitudes quant aux conditions précises justifiant le recours à la clause de sauvegarde. Parmi elles, la question centrale est de savoir à partir de quand il apparaît « clairement » qu'une substance active approuvée ou un produit phytopharmaceutique autorisé est susceptible de « constituer un risque grave pour la santé humaine ou animale ou l'environnement » justifiant l'adoption par l'État d'une « mesure conservatoire provisoire », au sens de l'article 71 du règlement CE 1107/2009. Suffit-il à l'État d'affirmer que, selon lui, le risque est « clair » pour fonder sa décision conservatoire ? Doit-il, à l'inverse, fournir des études scientifiques remettant en cause celles qui ont pu justifier l'autorisation de mise sur le marché ? Dès lors, combien d'études sont suffisantes ? Comment doivent-elles avoir été menées ? Par qui ? Etc. À ces questions relatives à ce qu'est l'« incertitude » permettant le déclenchement d'une clause de sauvegarde, aucune réponse univoque n'a pu être apportée par les juridictions, tant européennes que nationales.

III.3.2.2 Les autres mécanismes juridiques de prise en compte de l'évolution des connaissances scientifiques

Il existe d'autres mécanismes juridiques en droit de l'UE qui ne sont pas des clauses de sauvegarde au sens où on les a définies plus haut mais qui prévoient néanmoins l'encadrement des situations d'incertitude ou la réévaluation d'une substance en cas d'évolution des connaissances scientifiques. Trois exemples sont présentés ici.

1^{er} exemple : l'article 57(f) du règlement 1907/2006 mentionne la possibilité de déclencher un mécanisme conduisant à une restriction d'usage en se basant sur d'autres données non standardisées dans le but d'assurer un niveau élevé de protection de la santé humaine et de l'environnement. En lien avec le « considérant 76 »³⁸, l'article 57 mentionne les substances les plus préoccupantes de par leurs propriétés de dangers qui peuvent faire l'objet d'une inscription à l'annexe 14 et donc qui doivent être soumises à autorisation, c'est-à-dire qu'elles ne sont utilisées que dans des conditions bien définies parce qu'aucune alternative n'existe actuellement et qu'une procédure de substitution est attendue. On parle de substances SVHC pour « Substance of Very High Concern ». Outre les cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction (CMR), de catégories 1A ou 1B (« avéré » ou « supposé »), conformément au règlement CLP, et les substances « PBT » (persistante, bioaccumulable et toxique) ou « vPvB » (très persistante et très bioaccumulable), conformément à l'annexe 13 de Reach, sont également mentionnées les substances suscitant un niveau de préoccupation équivalent (57(f)), c'est-à-dire les substances pour lesquelles il est scientifiquement « prouvé » qu'elles peuvent avoir des effets graves sur la santé ou l'environnement. A l'instar des CMR, le terme « scientifiquement prouvé » peut faire référence ici aux termes « avéré », ou « probable ». Si l'on se réfère au schéma de l'expertise publique du CPP, ce terme peut même inclure la question du « risque possible » dès lors qu'on est en capacité d'évaluer le risque et de le qualifier (cf Figure 1). C'est le cas par exemple des PE qui mobilisent actuellement et depuis quelques années l'ensemble des acteurs pour faire évoluer la réglementation : depuis 2017, dans le cadre des règlements sur les produits phytopharmaceutiques et biocides, les PE doivent être identifiés en vue de leur interdiction. Les critères d'évaluation de ces PE ont été publiés conjointement par l'Agence européenne des produits chimiques (Echa) et l'Efsa en 2018. A ce jour, les critères sont appliqués via les règlements délégués 2017/2100 (produits biocides) et 2018/605 (produits phytopharmaceutiques). Les règlements qui fondent la mise sur le marché de ces produits seront prochainement modifiés en conséquence. Néanmoins, la définition réglementaire des PE n'est pas partagée par les différents états membres (ce qui peut conduire à une réglementation bancale), les essais proposés aujourd'hui ne concernent que l'axe EATS (estrogène, androgène, thyroïdien et stéroïdien) et pas les autres champs de perturbation endocrinienne tels que le métabolisme (obésité, diabète) ou la neuroendocrinologie, et pour l'axe EATS, les méthodes d'essai développées sont discutables ou encore incomplètes (cf. TG248 XETA).

³⁸ Certaines autres substances suscitent des préoccupations suffisamment graves pour que le même régime que pour les PBT et vPvB leur soit appliqué au cas par cas. Les critères d'identification de ces substances devraient être révisés puis modifiés en tenant compte de l'expérience acquise

Il est particulièrement intéressant de mentionner que dans le cadre de l'article 57(f), certaines autorités compétentes des États Membres ont débattus de la nécessité d'identifier les substances sensibilisantes comme substances SVHC. **Pour ce faire, l'Echa a élaboré une liste de critères permettant de poser un cadre opérationnel à cet article.** Ces critères "eloc" pour "equivalent level of concern" incluent des éléments en lien avec la nature des effets : dysfonctionnement organique sérieux et permanent, transmissible, ou mortel, effets irréversibles, retardés, absence de seuil de toxicité, mais aussi sur d'autres considérations plus difficiles à appréhender : notion d'altération de la qualité de de vie, impacts psychologiques et mentaux, impact social, coût et préoccupation généralisée (84).

2^{ème} exemple : l'article 21 du règlement n°1107/2009 mentionne que « La Commission peut réexaminer l'approbation d'une substance active à tout moment » (...). A l'alinéa 2, il est par ailleurs spécifié que : « Si elle estime, compte tenu des nouvelles connaissances scientifiques et techniques qu'il y a des raisons de penser que la substance ne satisfait plus aux critères d'approbation prévus à l'article 4 ou que des informations supplémentaires requises en application de l'article 6, point f), n'ont pas été communiquées, elle en informe les États membres, l'Autorité et le producteur de la substance active et accorde à ce dernier un délai pour lui permettre de présenter ses observations (...) ». Enfin, au paragraphe 3, alinéa 1, il est précisé que : « Lorsque la Commission arrive à la conclusion qu'il n'est plus satisfait aux critères d'approbation prévus à l'article 4 ou que des informations supplémentaires requises en application de l'article 6, point f), n'ont pas été communiquées, un règlement retirant ou modifiant l'approbation est adopté conformément à la procédure de réglementation visée à l'article 79, paragraphe 3. »

3^{ème} exemple : le considérant 13 du règlement n° 528/2012 relatif aux produits biocides prévoit, quant à lui, que « les substances actives figurant sur la liste de l'Union fassent régulièrement l'objet d'un examen afin de tenir compte du progrès scientifique et technique. Lorsque des indices significatifs donnent à penser qu'une substance active utilisée dans des produits biocides ou des articles traités ne répondent pas aux exigences du présent règlement, il est souhaitable que la Commission puisse réexaminer l'approbation de cette substance active ». En ce sens, l'article 15 du règlement dispose que la Commission peut aussi réexaminer l'approbation d'une substance active pour un ou plusieurs types de produits à la demande d'un État membre si des indices laissent penser que l'utilisation de la substance active dans des produits biocides ou dans des articles traités suscite des craintes sérieuses quant à la sécurité de ces produits biocides ou articles traités. La Commission annonce publiquement qu'elle procède à un réexamen et donne au demandeur la possibilité de formuler des commentaires. La Commission tient dûment compte de ces derniers lors de son réexamen. Si les indices susmentionnés sont vérifiés, la Commission adopte un règlement d'exécution modifiant les conditions de l'approbation de la substance active ou annulant l'approbation de cette substance active.

L'ensemble de ces mécanismes juridiques sont repris intégralement dans l'annexe 6.

IV. L'incertitude : critère de déclenchement de la clause de sauvegarde

Il s'agit ici de comprendre comment l'incertitude que nous avons définie préalablement est prise en compte et interprétée dans les trois domaines qui nous intéressent particulièrement : en sociologie, en droit, et en sciences du vivant.

IV.1 La production sociale de l'incertitude

C'est la production sociale de l'incertitude qui domine les réflexions en sociologie, *a fortiori* dans le domaine des pesticides. Outre les thématiques des lanceurs d'alertes et du rapport entre science et société évoquées plus haut, auxquelles on peut ajouter les enjeux épistémologiques relatifs aux « vertus de l'incertitude » dans les sciences humaines et sociales (85), des travaux mettent en avant les contextes sociaux contribuant à générer de l'incertitude. Différents angles d'approche permettent de discuter les dynamiques à l'œuvre dans la reconnaissance ou au contraire le déni de l'incertitude. On peut faire appel à l'appareil théorique de Kuhn (1962) abordant la labélisation des problèmes rencontrés par les sciences pour illustrer cette situation : lorsqu'une énigme ne peut être résolue par un paradigme, soit il faut changer de paradigme, quitte à rentrer dans une période de crise, soit il faut labéliser le problème, c'est-à-dire l'ignorer provisoirement en attendant de lui donner une explication ou en l'évacuant du champ d'application du paradigme (86). Cela s'illustre dans l'analyse du changement au sein d'organisations existantes : ces dernières peuvent chercher à masquer les risques, problèmes ou incertitudes afin de ne pas questionner leur structuration et leur rôle dans d'éventuels problèmes ou, plus généralement encore, afin de ne pas mettre en danger leur existence même.

Plus concrètement, les travaux sur les pesticides au sens large ont permis de cibler plusieurs mécanismes qui contribuent à évacuer les incertitudes ou à permettre de s'en satisfaire : on parle ainsi d'une ignorance organisée ou institutionnalisée (87,88). Parmi ces mécanismes, on retrouve : les logiques bureaucratiques et l'hyper-segmentation des acteurs impliqués dans l'évaluation et la prise en charge sociale des pesticides (88-90) ; la difficulté pour les acteurs et les institutions de se positionner par rapport à des savoirs inconfortables (qui vont alors être minimisés (87)) ; les enjeux en termes de champs sociaux (controverses entre expertise et contre-expertise) et de discipline (statut différent de l'épidémiologie et de la toxicologie notamment) ; les débats sur les indicateurs retenus pour mesurer les incertitudes, notamment les choix des indicateurs, concernant les doses, ou les quantités, ou les pratiques (91).

Ainsi, Boullier en 2019 montre que l'ignorance est organisée dans le cadre de la prise en charge institutionnelle de l'évaluation des substances, mêlant enjeux économiques, politiques et scientifiques (88). L'application du règlement Reach conduit les industriels producteurs de substances chimiques à préparer eux-mêmes les argumentaires scientifiques qui sont peu à peu, faute de données suffisamment complètes, voire pertinentes, minimisés à la faveur d'enjeux économiques de type bénéfice-risque. La prolifération des dispositifs d'évaluation et d'autorisation mise en avant par Jas ajoute à cette complexité et contribue à une hyper-segmentation des problèmes abordés, en termes de substances, d'usages, de milieux (89,90). Jas (2017) note également que peu de substances sont analysées dans la littérature, et plus précisément que le choix des substances est victime d'un « effet Mathieu » (92) : seules les substances les plus étudiées sont à nouveau étudiées, au détriment de celles qui sont donc peu abordées et sur lesquelles peu de données existent. L'abondante littérature sur le BPA illustre cette asymétrie en comparaison du faible nombre d'études sur les dérivés BPS ou BPF par exemple alors qu'ils sont aussi (sinon plus) toxiques que le BPA. Dedieu et Jouzel insistent de leur côté sur la gestion des risques professionnels liés à l'usage des pesticides et rappellent que les dispositifs de gestion stigmatisent non pas les incertitudes mais les usages des substances par les agriculteurs (87). De ce fait, les savoirs inconfortables qui remontent des analyses de terrain sont minimisés en rejetant les problèmes sur des usages sans précaution et ne remettent pas en cause les dispositifs et les évaluations existantes.

Dans ces différents travaux qui ciblent l'expertise, la production d'ignorance et les enjeux institutionnels de l'évaluation et de la gestion des substances chimiques, il ressort régulièrement que les dispositifs légaux

et techniques existants sont « dans l'impossibilité de mettre en cause les logiques de développement économique » qui traversent l'enjeu des pesticides (90), laissant penser que la nécessité économique permet de trancher face à une situation d'incertitude. L'incertitude relative aux pesticides peut, de plus, être rapprochée des travaux sur le déni du changement climatique. En effet, dans les deux cas une certaine proportion de travaux est financée ou publicisée par des organisations conservatrices appuyées par des groupes d'experts. Cette situation constitue un obstacle puissant à une action de mobilisation (93) qui doit d'abord déjouer cette production d'ignorance. D'autre part, le déni des conséquences du changement climatique comme des effets sur la santé des substances phytopharmaceutiques permet de masquer ou de minimiser les organisations socio-économiques et les contextes sociaux qui sont à l'origine des problèmes afin de ne pas mettre en question certaines routines individuelles ou dynamiques institutionnelles au niveau local ou global (94).

On note cependant que ces débats sur les incertitudes mobilisent de plus en plus les scientifiques qui n'hésitent pas à sortir de leur réserve habituelle pour s'impliquer dans différentes formes de mobilisation (par exemple, la *Taskforce of systemic pesticides* (TFSP) ou l'Appel des « 1000 scientifiques » en février 2020), sans qu'il soit encore possible de mesurer l'impact de ces mobilisations. Il est néanmoins possible de redire, avec Callon et al. (81), que cela contribue à alimenter un débat de société autour des pesticides qui n'est plus limité aux seuls organismes institutionnels mais enrôle une part croissante de la société pour contribuer à prendre en charge collectivement ces incertitudes – et plus certainement encore les effets néfastes pour la santé et l'environnement de certaines substances (1,13).

IV.2 L'appréhension par les juges de la question de l'incertitude

On l'a dit plus haut (V. supra III.3.2), l'appréhension par les juges de la question de l'incertitude scientifique permettant de justifier ou non le déclenchement d'une clause de sauvegarde et donc la mise en œuvre du principe de précaution est une question délicate, car les conditions justifiant le déclenchement d'une telle clause de sauvegarde varient d'une réglementation à l'autre. Par ailleurs, au-delà de cette variabilité réglementaire, les exemples jurisprudentiels récents mettent en lumière le très large pouvoir des juges quant à la caractérisation de la situation d'incertitude et donc quant à la légalité de l'invocation du principe de précaution (IV.1.2.2). Pour comprendre ce vaste pouvoir des magistrats dans l'interprétation de ce qu'est l'incertitude, il nous faut revenir, d'abord, sur l'usage qu'ils peuvent faire des connaissances scientifiques (IV.1.2.1).

IV.2.1 L'usage des connaissances scientifiques par les juges

Lorsqu'ils sont saisis de la question de la légalité de la mise en œuvre d'une clause de sauvegarde, les juges français et européens peuvent s'appuyer sur de nombreuses données scientifiques pour étayer leur argumentation dans un sens ou dans un autre.

Ces données scientifiques, dont les juges ont à connaître, sont soit des éléments fournis par les parties à l'instance pour corroborer leur prétention, soit des expertises ordonnées par les juges eux-mêmes à la demande ou non des parties (expertise judiciaire), soit des éléments extérieurs au procès comme les avis de l'Anses, de l'Echa de l'Efsa, voire d'autres organismes publics de recherche (Inserm, Ineris, etc.), soit, enfin, une bibliographie scientifique qu'ils auraient eux-mêmes établie (avis de médecin, articles de revues³⁹, rapports, etc.).

Toutefois, dans l'hypothèse particulière de l'incertitude, la question de la qualité des données scientifiques produites devant le juge (impartialité de leur auteur, possibilité de généraliser les résultats à d'autres milieux, scientificité de la méthodologie suivie, etc.) prend une importance particulière (95). Par définition, en effet, l'insuffisance des données (en d'autres termes la cause de l'incertitude) peut générer des controverses entre les experts, du fait d'une plus grande part laissée au jugement et à l'interprétation de ceux-ci, mais aussi du fait de la différence d'interprétation que l'on peut faire entre le danger et le risque. Le juge est donc invité à « prendre position » dans ces controverses ou à rejeter l'insuffisance des

³⁹ Dans un arrêt consacré au renouvellement de l'AMM du glyphosate en 2008, le Conseil d'État s'appuie, par exemple, sur les « travaux scientifiques sur les effets du glyphosate et des préparations à base de cette substance publiés dans la revue *Chemical Research in Toxicology* » : CE, 7 mars 2012, *Mouvement pour les droits et le respect des générations futures et a.* n° 332804, 332805, 332806 ».

données pour considérer, qu'à ses yeux, les données existent « assez » soit pour caractériser la situation d'incertitude, soit pour la dénier (V. infra IV.2.2).

En droit français, il convient de savoir que le recours à l'expertise par le juge n'est pas subordonné à une demande d'une partie. Toutefois, même en présence d'une telle demande, la juridiction n'est pas obligée de recourir à l'expertise. Le juge n'est donc jamais tenu de saisir un expert, ni pour trancher une controverse entre d'autres experts, ni pour combler ses éventuelles « lacunes scientifiques ».

Le plus souvent, les juges (et notamment le juge administratif français) refusent de se prononcer sur le bien-fondé des données présentées devant lui et évitent, dès lors, de prendre parti sur le fond du débat scientifique. Leur analyse se situe généralement sur le seul plan juridique : pour conclure à la légalité ou à l'illégalité d'une AMM ou à la légalité ou à l'illégalité de sa suspension dans le cadre de la mise en œuvre d'une clause de sauvegarde, ils se contentent de se demander si celle-ci a été adoptée dans le strict respect de la procédure réglementaire (durée, autorités compétentes, consultation préalable, etc.). Parfois, néanmoins, lorsque des données scientifiques existent et qu'elles sont avancées par les requérants pour étayer leur demande de mise en œuvre de la clause de sauvegarde (ou de réévaluation de l'AMM), les débats devant les juges peuvent porter sur le bien-fondé de la méthodologie suivie par l'expert, sur la prise en compte de l'ensemble des études scientifiques relatives au produit en cause ou sur la situation d'autres pays ayant retiré de leur propre marché le produit litigieux.

Concernant la méthodologie suivie lors de l'expertise scientifique, l'absence de cadre méthodologique précis, défini réglementairement, ne joue pas en la faveur des requérants qui souhaitent démontrer une faille dans l'évaluation de l'innocuité du produit. Qui plus est, les juges opèrent sur cette question un contrôle restreint, ce qui les conduit, le plus souvent, à rejeter le moyen tiré de la méconnaissance de règles méthodologiques par les études ayant fondé la décision d'octroi d'AMM. On l'a vu, par exemple, dans les arrêts *Société Rustica Prograin Génétique SA et autres* (CE, 29 décembre 1999, n° 206687 et 207303), où le juge administratif français relève que « les conseils et recommandations établis par le Conseil de l'Europe n'ont pas de portée normative et que ni la directive du 15 juillet 1991 susmentionnée, ni l'arrêté du 6 septembre 1994 (...) n'imposent que la toxicité des produits phytopharmaceutiques à usage agricole soit évaluée sur la base des seules expérimentations réalisées sur le terrain à l'exclusion des essais de laboratoire ». À l'inverse, ce même juge a pu, parfois, admettre ce moyen. Ainsi, en a-t-il été à propos du renouvellement de l'autorisation du Gaucho en 2002 délivré par le ministre alors même que ce dernier n'avait pas suivi la méthodologie prescrite par l'arrêté ministériel en vigueur (CE, 31 mars 2004, *UNAF*, n° 254637). Ainsi en a-t-il été, également, sur la question spécifique des néonicotinoïdes. En raison des nombreuses incertitudes qui pèsent encore sur les conséquences de leur utilisation, le Conseil d'État s'est, à cinq reprises, prononcé dans le sens de la remise en cause de leurs autorisations de mise sur le marché⁴⁰. Pour ce faire, il a pu, par exemple, pointer « le caractère insuffisant de la méthodologie suivie jusqu'alors pour évaluer les effets », notamment du thiaméthoxam, sur les colonies d'abeilles et, par suite, le risque grave qu'était susceptible de présenter pour ces dernières l'utilisation des semences traitées avec un tel produit (CE, 11 juin 2014, *Société Syngenta Seeds SAS*, n° 361848.)⁴¹. On comprend alors, dans cette affaire, que la méthodologie suivie ne l'a pas convaincu et que c'est notamment cette insuffisance qui permet au Conseil d'État de valider l'interdiction contestée par Syngenta.

Quelles que soient ces données, il convient toutefois de savoir que le juge n'est jamais tenu, d'un point de vue juridique, de les suivre, ni même, on le redit, de solliciter l'avis de l'expert. Confronté à l'incertitude scientifique, il peut y avoir recours pour établir la dangerosité ou non des effets des pesticides sur la santé et l'environnement mais la jurisprudence montre qu'il demeure libre de s'approprier ou non les connaissances scientifiques et les avis d'experts. Pour le dire autrement, le juge n'est donc pas tenu par leurs conclusions : il peut s'en détacher ou les suivre. C'est ainsi qu'on a vu le juge administratif français

⁴⁰ A propos du Gaucho : CE, 29 décembre 1999, *Société Rustica Prograin Génétique S.A. et autres*, n° 206687 ; CE, 9 octobre 2002, *Union nationale de l'apiculture française*, n° 233876. ; CE, 28 avril 2006, *Association générale des producteurs de maïs et autres*, n° 269103 ; A propos du Cruiser et remettant en cause la méthodologie de l'évaluation opérée par l'AFssa : CE, 16 février 2011, *Confédération paysanne et autres*, n° 314016. ; CE, 11 juin 2014, *Société Syngenta Seeds SAS*, n° 361848.

⁴¹ La loi du 14 décembre 2020 ré-autorise jusqu'en 2023 l'usage des néonicotinoïdes pour les seules cultures de la betterave sucrière, menacées par le virus de la jaunisse. Ce virus, transmis par des pucerons, entraîne des baisses de rendements, qui, selon le gouvernement, mettent économiquement en danger la filière.

recourir à des études scientifiques pour montrer aussi bien l'absence de dangerosité du Gaucho sur les betteraves (CE, 9 octobre 2002, *UNAF*, n° 233876) que ses effets potentiellement nocifs sur les abeilles (CE, 28 avril 2006, *AGPM* et a., n° 269103).

On comprend, dès lors, tout l'intérêt qu'il y aurait à ce que la réglementation soit suffisamment précise sur ce qui peut ou non caractériser l'incertitude scientifique comme critère déclenchant l'application d'une clause de sauvegarde afin de ne pas laisser au juge – seul – qui n'est pas, par définition, un collectif d'experts scientifiques, une trop grande latitude dans l'interprétation de leurs avis scientifiques. Dans le même sens, on peut également regretter, qu'en matière de pesticides notamment, les juges n'attachent pas une plus grande importance à la méthodologie et à la pluralité des sources scientifiques sur lesquelles ils fondent leur décision. Puisque le déclenchement de la clause de sauvegarde implique, dans les diverses réglementations étudiées, la démonstration de l'existence d'un risque nouveau, grave et/ou sérieux, les conditions scientifiques de cette démonstration devraient pouvoir être questionnées devant eux.

IV.2.2 L'usage des connaissances scientifiques par les juges en cas d'incertitude

Plusieurs exemples jurisprudentiels récents permettent d'illustrer le large pouvoir des juges européens dans l'utilisation des connaissances scientifiques afin de déterminer ce qui représente, pour eux, une situation d'incertitude justifiant l'application du principe de précaution (et donc le déclenchement d'une clause de sauvegarde) ou justifiant la réévaluation de la dangerosité d'une substance par exemple sur le fondement de l'article 21 paragraphe 1 et paragraphe 3 du règlement phyto n°1107/2009.

Pour mémoire, on le sait, les conditions d'application du principe de précaution en droit de l'Union sont désormais fixées. L'arrêt *Blaise* du 1^{er} octobre 2019, rendu par la Cour de justice de l'Union sur question préjudicielle du Tribunal de Foix à propos des produits phytopharmaceutiques, les a rappelés récemment. On peut, en ce sens, y lire que « lorsque des incertitudes subsistent quant à l'existence ou à la portée de risques pour la santé des personnes, des mesures de protection peuvent être prises sans avoir à attendre que la réalité et la gravité de ces risques soient pleinement démontrées. Lorsqu'il s'avère impossible de déterminer avec certitude l'existence ou la portée du risque allégué, en raison de la *nature non concluante des résultats des études menées*, mais que la *probabilité d'un dommage réel* pour la santé publique *persiste* dans l'hypothèse où le risque se réaliserait, le principe de précaution justifie l'adoption de mesures restrictives »⁴². Quels sont dès lors les critères retenus pour caractériser, en jurisprudence, une telle situation d'incertitude ? L'arrêt *Blaise* mentionne de manière cumulative, d'une part, la nature non concluante des études scientifiques disponibles, et d'autre part, l'impossibilité d'écarter la probabilité d'un dommage réel pour la santé publique.

D'autres arrêts sont venus soit ajouter d'autres critères, soit les préciser. L'arrêt *Pillbox*, par exemple, qui est antérieur à l'arrêt *Blaise* (CJUE, 4 mai 2016, aff. C- 477/14), précisait quant à lui que : « Dès lors qu'il a eu connaissance d'informations scientifiques sérieuses dénonçant l'existence de risques potentiels pour la santé humaine qu'un produit relativement nouveau sur le marché est susceptible d'engendrer, le législateur de l'Union [est] tenu d'agir conformément au principe de précaution, qui lui impos[e] d'assurer un niveau élevé de protection de la santé humaine dans la définition et la mise en œuvre de toutes les politiques et actions de l'Union ».

Plus récemment, l'arrêt *Bayer CropScience* du 6 mai 2021 (pour l'application de l'article 21, paragraphe 1 et paragraphe 3 du règlement n°1107/2009) reprend la grille d'analyse de la jurisprudence *Blaise*, en opérant une distinction entre les hypothèses où la connaissance est certaine et celles où elle ne l'est pas. On peut y lire qu'« il est constant qu'une corrélation existe entre le risque pour les abeilles individuelles et le risque pour la colonie. En revanche, il existe à ce stade une incertitude scientifique quant au taux de mortalité d'abeilles individuelles à partir duquel des « effets inacceptables aigus ou chroniques » sur la survie et le développement de la colonie sont susceptibles de se produire. Cette incertitude est notamment due aux difficultés à mesurer dans des conditions de terrain l'ampleur des pertes individuelles et leur incidence sur la colonie ». La Commission puis les juges de l'UE ont estimé qu'« un risque pour les

⁴² Voir également, pour une JP constante : arrêt du 22 décembre 2010, *Gowan Comércio Internacional e Serviços*, C-77/09, points 73 et 76 ; arrêt du 17 décembre 2015, *Neptune Distribution*, C-157/14, points 81 et 82 ; arrêt du 22 novembre 2018, *Swedish Match*, C-151/17, point 38.

colonies ne pouvait être exclu » et qu'en conséquence le déclenchement du principe de précaution se justifiait.

En première instance (Tribunal de l'Union européenne du 17 mai 2018, *Bayer CropScience e.a./Commission* ; aff. T-429/13 et T-451/13), et cela est donc validé ici par la Cour, le Tribunal considérait que la procédure de réexamen prévue par l'article 21 doit précisément permettre à la Commission, « dans l'hypothèse de l'apparition de nouvelles connaissances scientifiques portant à croire que la substance en cause pourrait ne plus satisfaire aux critères d'approbation, de vérifier si tel est effectivement le cas. Il serait donc contraire à toute logique d'exiger le même degré de certitude pour l'ouverture de la procédure de réexamen que pour le retrait ou la modification de l'approbation ».

C'est, en conséquence, la notion de « nouvelles connaissances scientifiques et techniques » qui constitue le seuil d'application de l'article 21, paragraphe 1, du règlement n° 1107/2009. Concrètement, « la Commission doit pouvoir lancer un examen même si le degré de doute suscité par les nouvelles connaissances scientifiques et techniques n'est que relativement faible. Pour autant, cela ne saurait impliquer que la Commission serait totalement libre dans son appréciation. En effet (...), la notion de « nouvelles connaissances scientifiques et techniques » ne saurait être comprise exclusivement de manière temporelle, mais elle comprend également une composante qualitative, qui se rattache d'ailleurs tant au qualificatif « nouveau » qu'à celui de « scientifique ». Il s'ensuit que le seuil d'application n'est pas atteint si les « nouvelles connaissances » ne concernent que de simples répétitions de connaissances antérieures, des nouvelles suppositions sans fondement solide, ainsi que des considérations politiques sans lien avec la science. En fin de compte, les « nouvelles connaissances scientifiques et techniques » doivent donc revêtir une réelle pertinence aux fins de l'appréciation du maintien des conditions d'approbation de l'article 4 du règlement n° 1107/2009. Enfin, (...) il convient également de clarifier la définition du niveau des connaissances scientifiques et techniques antérieures, puisque le caractère nouveau des nouvelles connaissances ne peut être apprécié que par rapport à un niveau précédent. À cet égard, il convient de considérer que le niveau antérieur des connaissances ne saurait être celui précédant immédiatement la publication des nouvelles connaissances, mais plutôt celui de la date de la précédente évaluation des risques de la substance concernée. En effet, d'une part, cette précédente évaluation constitue un seuil de référence stable puisqu'elle contient un récapitulatif des connaissances disponibles à l'époque. D'autre part, si la nouveauté des connaissances se rapportait au niveau de connaissances précédant directement leur publication, il ne serait pas possible de tenir compte d'une évolution graduelle des connaissances scientifiques et techniques, dont chaque étape ne suscite pas nécessairement en soi des préoccupations, mais qui peut donner lieu à des préoccupations dans son ensemble.

En conclusion, il est donc suffisant, pour que la Commission puisse procéder à un réexamen de l'approbation d'une substance active, en vertu de l'article 21, (...) qu'il existe **des études nouvelles (à savoir des études qui n'ont pas encore été prises en compte par l'Efsa ou la Commission dans le cadre d'une évaluation précédente de la substance en cause) dont les résultats soulèvent, par rapport aux connaissances disponibles lors de l'évaluation précédente, des préoccupations quant à la question de savoir s'il est toujours satisfait aux conditions d'approbation de l'article 4 du règlement n° 1107/2009, sans qu'il soit nécessaire, à ce stade, de vérifier si ces préoccupations sont réellement fondées, cette vérification étant réservée au réexamen lui-même.**

Les décisions rendues par les juridictions françaises sur cette même question retiennent également des critères similaires, sans être pour autant identiques. À titre d'exemples, le Conseil d'État a pu annuler la mesure d'interdiction de la mise en culture des variétés de semences de maïs MON 810 (15/04/2016), au motif que les conditions prévues par les textes européens en la matière pour que les États puissent prendre des mesures d'urgence n'étaient pas remplies (CE, 28 novembre 2011, *Société Monsanto SAS et autres*, n° 313605). Il a considéré « qu'un avis se bornant à faire état d'interrogations quant aux conséquences environnementales, sanitaires et économiques possibles de la culture et de la commercialisation du MON 810 » ne constituait pas une circonstance de nature à caractériser une urgence et une situation susceptible de présenter un risque important mettant en péril de façon manifeste la santé humaine, la santé animale ou l'environnement et justifiant alors la mise en œuvre de la

clause de sauvegarde prévue par le droit de l'UE. *A contrario*, on peut déduire de cet arrêt que, pour justifier la mise en œuvre du principe de précaution, il faudrait plusieurs études (et non un seul avis), sans que l'on sache les qualités que ces études ou avis devraient avoir pour être regardées comme probantes ou concluantes, ne se bornant pas à faire état « d'interrogations » mais mettant en évidence la probabilité d'un risque.

Par ailleurs, le Conseil d'État a rejeté une requête dirigée contre l'interdiction du bisphénol A dans les conditionnements des produits alimentaires, estimant, cette fois-ci, que le législateur avait pu adopter des mesures de suspension provisoires dans le cadre fixé par le règlement européen pertinent (CE, 7 décembre 2016, *Association Plastics Europe*, n° 387805).

Dans cette affaire, le juge a validé la suspension de son usage au vu du « rapport *d'expertise collective* menée dans le cadre de l'Anses sur les effets sanitaires du bisphénol A, remis en septembre 2011 et tenant compte des études les plus récentes. Ce rapport révélait les effets avérés du bisphénol A sur l'animal, transposables à l'homme, et ses effets, qualifiés de « suspectés » compte tenu du petit nombre d'études disponibles, sur l'être humain, notamment s'agissant de la maturation ovocytaire ainsi que des pathologies cardiovasculaires et du diabète ». Le juge notait que « plusieurs études ont mis en évidence des relations non linéaires entre dose et effet, et montré la difficulté, sur la base des données scientifiques disponibles, de définir un seuil de dose sans effet ». Dès lors, à ses yeux, « la suspension de l'importation et de la mise sur le marché, à compter du 1er janvier 2015, de tout conditionnement, contenant ou ustensile comportant du bisphénol A et destiné à entrer en contact direct avec des denrées alimentaires constitue une restriction régulièrement fondée sur les données les plus récentes, au vu desquelles, dans un domaine encore marqué par de fortes incertitudes scientifiques, l'existence d'un danger pour la santé humaine, aux conditions d'exposition admises par les mesures spécifiques de l'Union européenne, a été relevée de manière circonstanciée ».

La qualité des études justifiant le recours à des mesures de sauvegarde semble être, ici, plus rigoureusement appréhendée : le juge français attache une importance au fait qu'il y en avait plusieurs et à leur caractère collectif et récent, mais aussi, à l'impossibilité d'en tirer une conclusion certaine quant à l'existence du risque.

Enfin, dans un arrêt du 3 octobre 2016 (n° 388649, repris très récemment par Tribunal administratif de Nice le 20 octobre 2019), à propos du sulfoxaflor et son interdiction en application du principe de précaution, le Conseil d'État a jugé qu'« une application correcte de ce principe (de précaution) présuppose l'identification des conséquences potentiellement négatives d'un produit et une évaluation complète du risque fondée sur les données scientifiques les plus fiables et les résultats les plus récents de la recherche internationale ».

Cette dernière décision est encore plus exigeante quant à la teneur des études permettant la caractérisation d'une situation d'incertitude scientifique. A lire l'arrêt, le principe de précaution ne pourrait jouer que si une incertitude demeure malgré l'existence d'études à la fois complètes, fiables et récentes. Sur ce point, on peut se demander si cet arrêt n'est pas en contradiction avec la jurisprudence très récente de la CJUE *Bayer* (précitée) où la Cour précise explicitement que la mise en œuvre du principe de précaution, en cas d'incertitude scientifique, ne nécessite pas que soit réalisée une analyse « exhaustive » des risques, dès lors que des études, sérieuses etc. mettent en lumière, sans être totalement concluante, la probabilité d'un risque réel pour la santé humaine.

Ces différents exemples attestent donc à la fois de la très grande variabilité des réponses susceptibles d'être apportées par le juge devant une situation d'incertitude quant aux risques pour la santé ou l'environnement représenté par l'utilisation de produits phytopharmaceutiques et de la difficulté, plus grande encore, pour identifier les situations précises dans lesquelles ces décisions peuvent légalement être envisagées. D'une manière générale, la Figure 9 présente synthétiquement comment les juges considèrent l'incertitude et à quel moment la mesure de sauvegarde peut alors être considérée comme légale. Une harmonisation ou une remise en ordre des critères à prendre en compte

pour caractériser une situation d'incertitude scientifique et mettre en œuvre les différentes clauses de sauvegarde apparaît ainsi pour le moins opportune.

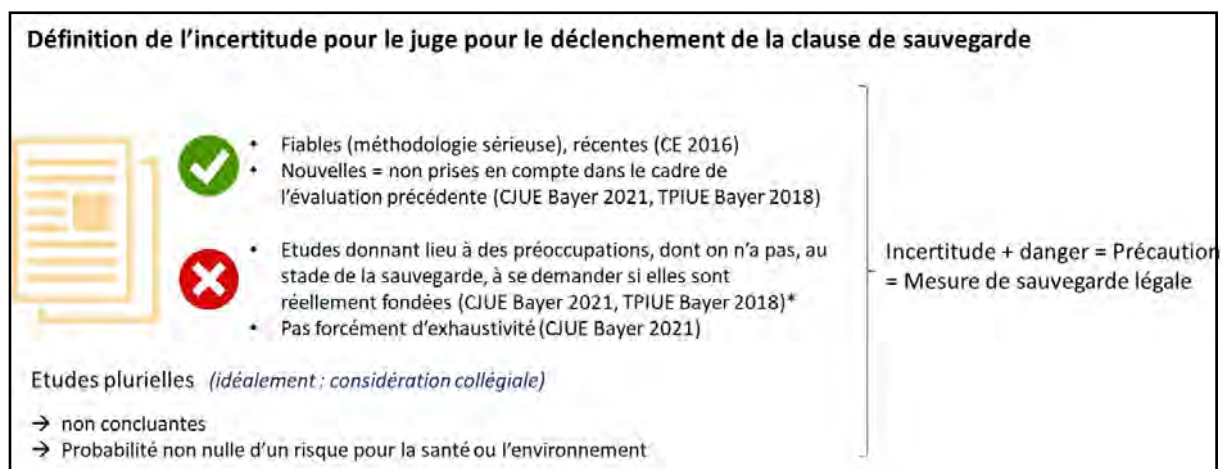


Figure 9 : L'incertitude appréhendée par les juges dans le cadre du déclenchement de la clause de sauvegarde.

**Nota Bene : par définition, le déclenchement de la procédure de sauvegarde s'opère avant le déclenchement de la procédure de réexamen de l'approbation d'une substance active. L'analyse du bien fondé des études est un des préalables au retrait ou à la modification éventuels de l'approbation de la substance. Si les études ne sont pas fondées, la clause de sauvegarde devrait être levée et l'approbation de la substance maintenue.*

IV.3 La caractérisation explicite de l'incertitude dans l'évaluation des risques sanitaires et environnementaux

En santé publique et en sciences du vivant, l'évaluation des risques est une démarche déployée en situation d'incertitude, ce qui sous-entend que l'ensemble des données n'est pas disponible à un temps t, ou que les données disponibles ne sont pas toujours de bonne qualité, ou ne sont pas convergentes, et que l'appréhension de la question dans sa totalité est rare – dans le cas contraire, la démarche ne serait pas déployée. Jusqu'à récemment, l'analyse de l'incertitude n'était pas une démarche systématique. L'analyse d'incertitude permet aujourd'hui de caractériser le manque d'information et son impact sur le résultat final d'une évaluation des risques. L'analyse d'incertitude a été proposée dès 2010 pour aider à répondre à la question préalable pour trancher entre « le doute infondé », « le risque réel » (qu'il soit avéré, probable ou possible) ou « l'ambiguïté » (12).

IV.3.1 La démarche d'évaluation des risques

L'évaluation des risques est une démarche qui permet de juger de manière qualitative, ou quantitative (on parle alors d'estimation), des risques engendrés par des agents ou des situations dangereux. Elle vise à cerner les dommages causés par des facteurs externes et à en estimer la survenue (ou juger de leur survenue en cas d'absence de quantification) dans une population donnée.

La démarche d'évaluation des risques sanitaires et environnementaux, telle qu'elle est utilisée aujourd'hui dans le domaine de la sécurité sanitaire environnementale et dans le cadre de la mobilisation du principe de précaution, découle de la démarche « quantitative » publiée en 1983 par le *National Research Council* américain (96). Le NRC avait à l'époque rendu la démarche méthodique afin de mieux traduire les éléments de la recherche dans l'aide à la décision en évitant les liens d'intérêt par la séparation de l'évaluation et de la gestion. L'appropriation de la méthode en France date de 1992 où elle a commencé à être utilisée pour répondre au besoin de décisions en contexte d'incertitude puis s'est largement répandue après avoir été introduite dans la loi sur l'air et l'utilisation rationnelle de l'énergie, dite loi LAURE

(1996)⁴³, la loi de sécurité sanitaire (1998)⁴⁴ et la charte de l'environnement (2005)⁴⁵. Il s'agit de l'utilisation de faits scientifiques pour définir, ou plutôt estimer les effets sur la santé d'une exposition de population à des situations dangereuses en vue d'anticiper ou de décider. L'approche se décline en 4 grandes étapes (identification des dangers, évaluation des relations doses-réponses, estimation des expositions et caractérisation des risques) auxquelles on a ajouté une étape de formulation du problème ou « cadrage ». Par ailleurs on y associe maintenant une analyse d'incertitudes explicite. La démarche et ses liens avec la recherche et la gestion sont présentés dans la Figure 10.

Dans cette démarche, on ne fonde donc pas la décision sur une loi du tout ou rien ou sur l'opposition entre ce qui est incertain et ce qui est certain mais on qualifie, voire on quantifie l'ampleur de l'incertitude. Il est rare que l'ensemble des connaissances disponibles permette d'appréhender complètement la question posée, et il est fréquent que les données disponibles soient de qualité inégales. Comme le précisait l'Anses en 2016, l'analyse d'incertitude permet de caractériser ce manque d'information et son impact sur le résultat final (1). La définition du risque a donc évolué et accorde dorénavant une place importante à la notion d'incertitude.

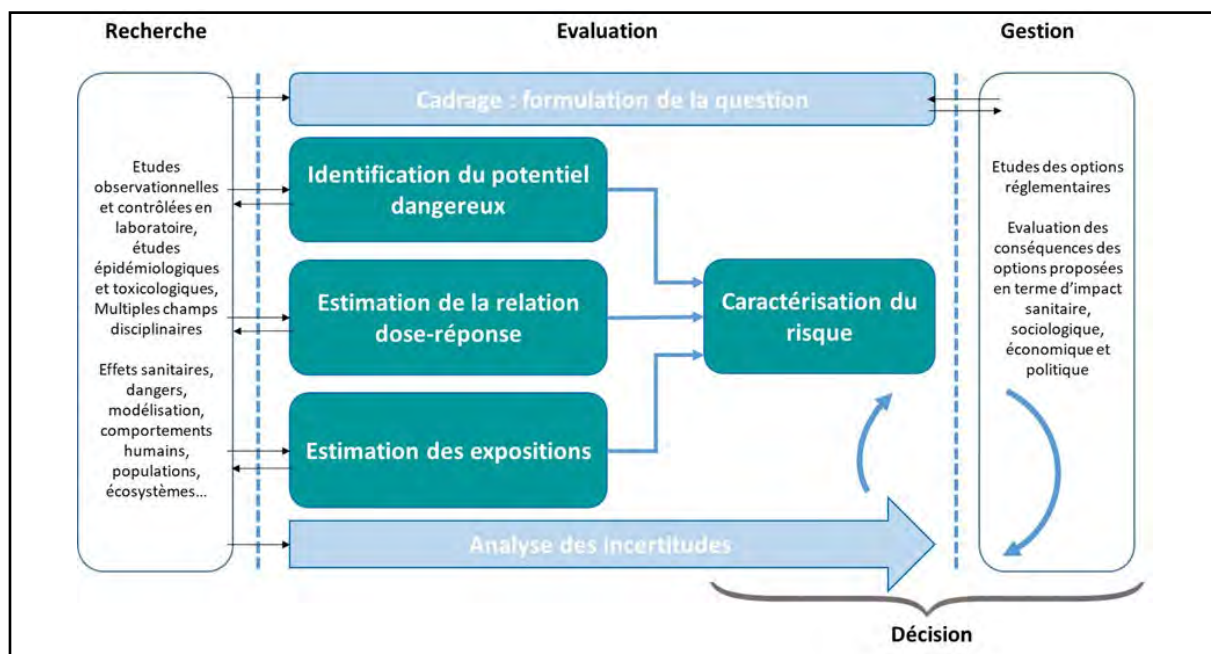


Figure 10 : Démarche d'évaluation (quantitative) des risques sanitaires. Adapté de (97).

La mise en œuvre systématique d'une analyse d'incertitude lors d'une évaluation des risques est depuis quelques années recommandée par de nombreuses agences ou organismes faisant référence dans le domaine (Efsa, Echa, OMS). La conduite d'une analyse d'incertitude est d'ailleurs de plus en plus fréquente dans les processus d'expertise, mais du fait de la compréhension différente du concept d'incertitude d'un collectif d'expert à l'autre, l'Anses avait constitué un GT en 2015-2016 pour disposer d'un cadre d'analyse harmonisé et applicable dans tous les domaines d'activité. L'idée était de partir des pratiques pour proposer une typologie d'analyse d'incertitudes et recommander les méthodes et outils à déployer pour identifier, caractériser, prendre en compte ces incertitudes dans le domaine de l'évaluation des risques. Ces travaux ont fait l'objet de plusieurs rapports publiés entre 2016 et 2017 (1,98,99). Brièvement, le GT

⁴³ Loi n° 96-1236 du 30 décembre 1996 sur l'air et l'utilisation rationnelle de l'énergie. NOR : ENVX9500163L. <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT00000381337/>

⁴⁴ Loi n° 98-535 du 1 juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme. NOR : MESX9702267L. <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT00000573437/>

⁴⁵ Loi constitutionnelle n° 2005-205 du 1er mars 2005 relative à la Charte de l'environnement (JORF n°0051 du 2 mars 2005 page 3697). NOR : JUSX0300069L. https://www.legifrance.gouv.fr/loda/texte_lc/JORFTEXT000000790249/2019-08-13/

recommandait de formaliser la phase de planification de l'évaluation en trois étapes (cadre, formulation de la question et choix d'une méthode d'évaluation) et d'inclure dans chacune d'elle les éléments de l'analyse d'incertitude correspondante. L'identification des sources d'incertitude étant déterminante, le GT recommandait par ailleurs d'utiliser une typologie commune des sources d'incertitude composée de 4 classes (sources liées au contexte, au corpus de connaissance, à la méthode d'évaluation et à la communication), telles que mentionnées dans la Figure 11. Enfin, le GT recommandait d'adopter un processus d'analyse en 5 étapes : i) Identifier et décrire l'ensemble des incertitudes ; ii) évaluer les sources d'incertitude retenues ; iii) évaluer l'impact combiné des sources d'incertitude sur le résultat ; iv) hiérarchiser, selon les besoins, les sources d'incertitude en fonction de leur contribution à l'incertitude globale et retour éventuel au point ii) ; et enfin v) communiquer les résultats de l'analyse d'incertitude ; avec des recommandations spécifiques à chacune des étapes pour les outils ou méthodes à déployer. Cette analyse peut être quantitative quand elle se réfère à certains paramètres d'entrée tels que des mesurages environnementaux. Elle peut néanmoins n'être que qualitative lorsqu'elle prend en compte les inférences dans les modèles classiques d'évaluation des risques (voir par exemple les travaux réalisés sur la saisine « jouet » de l'Anses⁴⁶).

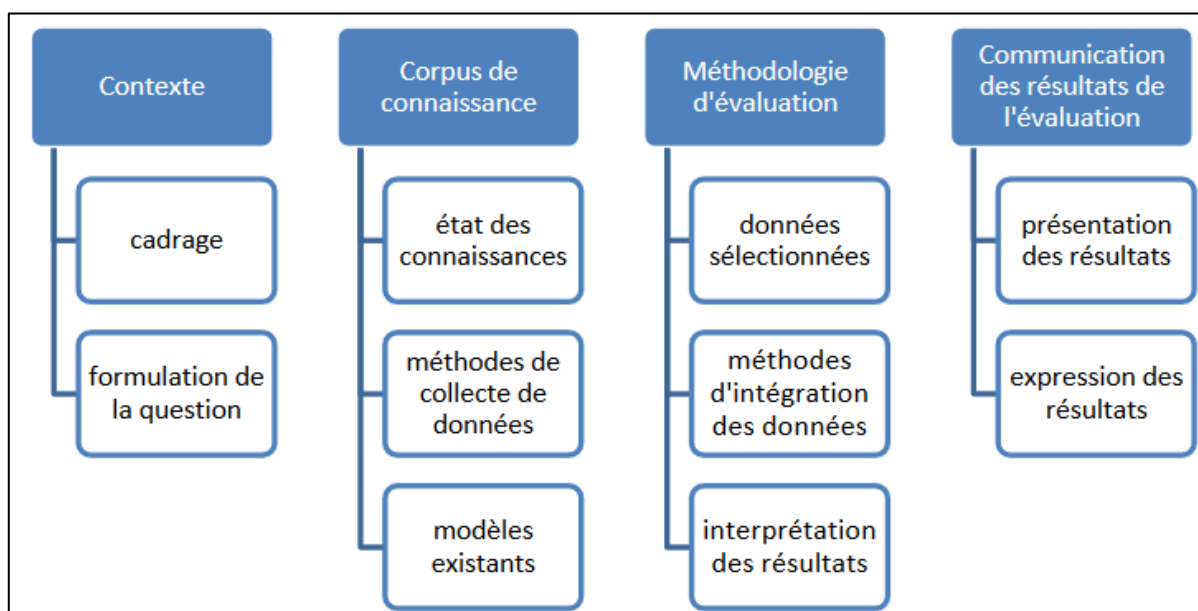


Figure 11 : Typologies des incertitudes proposées en 2016 par l'Anses (1).

Si l'analyse d'incertitude est nécessaire, en évaluation des risques, elle ne doit pas conduire à retarder la décision, ce qui conduit à penser que dans le cadre de la question qui réunit le GT, il existe un réel besoin d'identifier des critères permettant l'analyse *a minima* qualitative de l'incertitude.

Dans le cadre spécifique des procédures d'AMM des produits phytopharmaceutiques, la démarche d'évaluation des risques sur la santé humaine ou sur les écosystèmes, doit porter sur tous les effets potentiellement néfastes constatés au cours de la réalisation des essais réglementaires. Pour les risques écotoxicologiques, la démarche se fonde sur le risque que représente pour les organismes non ciblés l'utilisation d'un produit phytopharmaceutique contenant une substance active, en comparant la toxicité à l'exposition. Le terme de quotient de risque (QR) est utilisé, exprimé de différentes manières (ratio toxicité/exposition (TER) ou quotient de danger (QD)). Le TER est le ratio PEC/PNEC, où la PEC (concentration environnementale prévisible) représente le niveau de contamination prévisible des milieux calculé par modélisation, et la PNEC est la concentration sans effet prévisible (valeurs de toxicité x facteur de sécurité ou d'extrapolation). Les différences de sensibilité entre les espèces de terrain et de laboratoire, le faible nombre de données, etc., sont théoriquement prises en compte pour la

⁴⁶ Voir <https://www.anses.fr/fr/system/files/CONSO2013SA0176Ra.pdf>, tableau 58.

caractérisation des incertitudes (i.e. dans l'application des facteurs de sécurité ou d'incertitude). L'évaluation du risque écotoxicologique s'effectue en plusieurs étapes. On parle d'approches par paliers ou « tiered approach » ce qui permet le filtrage des composés : quatre paliers sont proposés (Figure 12). Le premier permet de générer des données aiguës et chroniques de base (sur des espèces modèles de laboratoire). Le second palier nécessite l'utilisation d'espèces complémentaires et de moyens tels que la modélisation toxicocinétique/ toxicodynamique (TK/ TD)⁴⁷ pour affiner l'exposition, le troisième concerne les modèles à l'échelle de la population ou de la communauté (cosmes⁴⁸). Enfin, le 4^{ème} palier concerne les études de terrain, qui combinent des données expérimentales et de modélisation pour évaluer les réponses des populations et communautés (effets indirects, récupération...) aux échelles spatio-temporelles pertinentes (100).

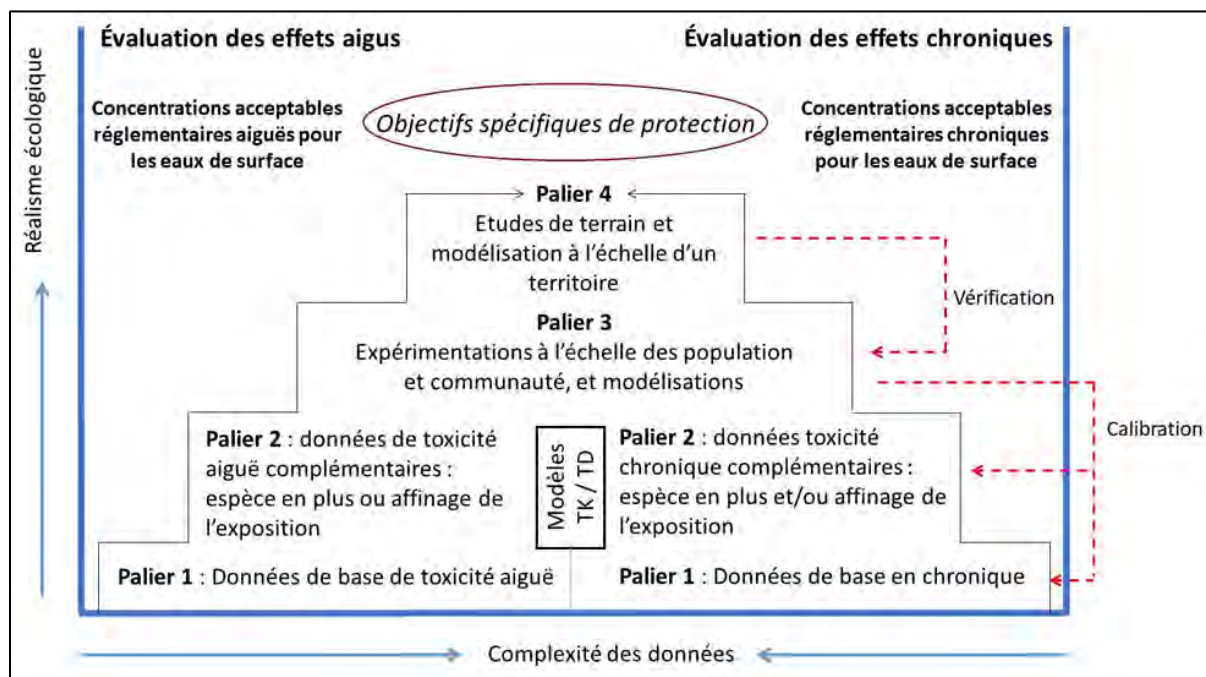


Figure 12 : Représentation schématique de l'approche par palier, en considérant la toxicité aiguë (à gauche) et chronique (à droite) dans l'évaluation des risques réglementaires liés aux produits phytopharmaceutiques. Traduit de (100).

On assiste actuellement aux prémices d'une évolution des critères de protection, l'objectif n'étant plus de protéger certaines espèces ou groupes d'espèces mais des propriétés émergentes au niveau des écosystèmes. Ainsi, l'Efsa a proposé à travers plusieurs documents des lignes directrices destinées à fournir un cadre méthodologique homogénéisé pour les procédures d'évaluation des risques concernant plusieurs groupes de stressors dont les produits phytopharmaceutiques. Ce cadre est basé sur la prise en compte de services écosystémiques pour opérationnaliser les objectifs de protection de la biodiversité (101). Il se décline en 3 étapes : identification des services écosystémiques pertinents pour l'évaluation des risques, identification des composantes structurelles et fonctionnelles des écosystèmes fournissant ces services écosystémiques, et spécification des niveaux de protection de ces composantes. Toutefois, il reste encore très difficile, au travers de la littérature scientifique, de relier les processus (sur lesquels les études se focalisent), les fonctions écologiques et par voie de conséquence les services écosystémiques impactés, donc de disposer de suffisamment d'éléments pour compléter ce cadre.

⁴⁷ Se dit de la modélisation du devenir de la substance dans un organisme (pour TK) ou de la modélisation de son action sur ce dernier (pour TD).

⁴⁸ Système expérimental reconstituant un écosystème plus ou moins simplifié et contrôlé, placé le plus souvent en conditions environnementales naturelles et permettant d'étudier par exemple le devenir et l'impact d'une substance à différents niveaux d'organisation biologique (de l'organisme au réseau trophique).

La démarche est globalement similaire pour la santé humaine : les approches par paliers sont aussi employées, et plus particulièrement dans l'étape d'évaluation des expositions (102). Dans la caractérisation des risques, le QD dans ce cas est le ratio DJE/VTR, où la DJE est une dose journalière d'exposition estimée par modélisation au vu des comportements humains, et la « VTR » (valeur toxicologique de référence) prend la forme d'une DJA (dose journalière admissible qui désigne la quantité de substance qui peut être quotidiennement ingérée par le consommateur, pendant toute la vie, sans constat d'effet néfaste pour sa santé) ou ARfD (dose de référence aiguë qui désigne la quantité maximum de substance active qui peut être ingérée par le consommateur pendant une courte période, un repas ou une journée, sans effet dangereux pour sa santé) ou AOEL (niveau d'exposition acceptable pour l'opérateur, les personnes présentes, le travailleur et les résidents qui vise à définir un niveau d'exposition quotidienne tout au long d'une saison de pulvérisation, année après année, en dessous duquel aucun effet systémique néfaste sur la santé ne serait attendu pour des expositions non alimentaires). Toutes ces valeurs sont calculées à partir des NOAEL (*no observed adverse effect level*) estimées généralement chez le rongeur par voie orale pour l'effet considéré comme le plus sensible et auquel on applique traditionnellement un facteur d'abattement de 100 (appelé facteur d'incertitude) qui est sensé refléter la variabilité et les incertitudes entre les espèces (le modèle animal expérimental versus l'être humain) et intra-espèce (les différences de TK et TD parmi les humains). La construction des indicateurs « DJA » n'a que peu évolué depuis les années 50 (103) et d'une manière générale, les modèles de construction partant de relations doses-réponses *in vivo* ne sont plus adaptés aux nouvelles données toxicologiques générées sur modèles *in vitro* : par exemple, les VTR n'intègrent pas encore les données de type IATA et AOP.

Il est à noter que la démarche globale de construction d'une DJA est sensiblement la même que celle utilisée dans le cadre des procédures d'évaluation des risques mobilisées en expertise non réglementaire à l'Anses (VTR, saisine de la direction de l'évaluation des risques), à la seule différence, notable, que les valeurs toxicologiques de référence bénéficient dans ce contexte non réglementaire d'une expertise collégiale approfondie et transparente, prenant en compte l'ensemble du corpus de connaissances, et intégrant des données plus complètes en terme de cinétique (tels que les modèles toxicocinétiques à base physiologiques ou PBTK pour *physiologically based toxicokinetic*⁴⁹) et de modélisation (telles que les « benchmark » doses et l'utilisation d'indicateurs de risques estimés par l'épidémiologie utilisées récemment pour la construction des VTR du chlordécone (104)), telle que présentée dans le document guide de 2017 (105).

En conclusion, l'incertitude scientifique ne doit pas pour autant conduire le décideur à retarder la prise de décision. C'est là même tout l'objectif du principe de précaution, tel que défini dans la Charte de l'environnement. La communauté scientifique, les décideurs, ne savent pas souvent « suffisamment » mais c'est le travail de l'expert que de proposer une conclusion sur la base des résultats des études (études des industriels, littérature scientifique) considérés comme valables d'un point de vue qualitatif. Le décideur agira au vu de ces éléments. **Ainsi, la décision ne peut pas être basée sur la certitude mais sur la convergence d'informations venant d'un minimum d'éléments (modèles, expériences, qualité, diversité) : on parle de faisceaux d'indices.** Ces éléments font écho à la déclaration de Rio sur l'environnement et le développement de 1992⁵⁰.

Ces questions nécessitent de connaître le degré d'incertitude et donc de le formaliser comme cela peut déjà se faire dans certains secteurs d'expertise (105,106), sans mettre en œuvre pour autant une analyse complexe et chronophage qui repousserait la décision sans cesse. Ces questions nécessitent également

⁴⁹ Il s'agit d'un modèle mathématique construit pour prédire les phénomènes cinétiques (i.e. absorption, métabolisme, distribution, excrétion) des molécules dans un organisme vivant, représenté sous forme de compartiments liés les uns aux autres par des équations différentielles représentant les flux de matière. Ces modèles offrent un cadre pour réaliser les extrapolations inhérentes aux domaines de la toxicologie (entre espèces ou doses d'exposition par exemple) et pour intégrer des informations sur la substance, obtenues par diverses sources (expérimentations *in vitro* ou *in vivo*, modèles structure-activité).

⁵⁰ Conférence des Nations Unies sur l'environnement et le développement. Rio de Janeiro, Brésil 3-14 juin 1992. Principe 15 : « Pour protéger l'environnement, des mesures de précaution doivent être largement appliquées par les Etats selon leurs capacités. En cas de risque de dommages graves ou irréversibles, l'absence de certitudes scientifiques absolues ne doit pas servir de prétexte pour remettre à plus tard l'adoption de mesures effectives visant à prévenir la dégradation de l'environnement »

de définir quels types de données permettent de conclure sur la proposition des termes « risque avéré », « risque probable », « risque possible », ou « risque improbable ». Pour se faire, les éléments suivants tenteront de répondre à la question de la suffisance des données en termes de risques, en prenant en compte d'une part les données relatives au danger et d'autre part les données relatives aux expositions, tel que cela est mentionné dans la Figure 2.

IV.3.2 La nature des données sur les dangers

Si on reprend les typologies de la Figure 2, la question qui se pose ici est de distinguer les données positives suffisantes ou insuffisantes pour conclure. Cette suffisance s'exprime aussi bien en termes de qualité (ou recevabilité), en termes de diversité des études, qu'en termes de quantité, sachant que ces aspects sont très liés : la quantité qui sera considérée comme nécessaire dépendant de la qualité des données, de la robustesse des résultats, des types de modèles employés, etc.

Ce rapport n'aura pas pour objet de discuter de l'évaluation de la qualité des études ni d'en recommander une méthode, car cette évaluation est réalisée par les experts à partir de leur expérience et de critères prédéfinis en lien avec les méthodes employées pour répondre aux objectifs, l'interprétation des résultats et la complétude des données présentées. En revanche, ce rapport questionne la diversité des données et le faisceau d'indices nécessaires pour considérer le caractère de gravité du risque tel qu'il peut être présenté dans le principe de précaution.

Des méthodologies existent aujourd'hui pour répondre à la question de ce qui peut être considéré comme certain ou probable. C'est en lien avec le poids de preuves. On peut citer à titre d'illustration :

- La démonstration de la causalité selon Bradford-Hill
- Les méthodologies du poids des preuves utilisées par les institutions sanitaires
- La méthodologie de l'Inserm pour évaluer la présomption de lien entre une exposition humaine aux pesticides et un risque sanitaire.

IV.3.2.1 La démonstration de la causalité : les critères de Bradford-Hill

« La démonstration de la causalité est une illustration de la nécessité de mobiliser un vaste ensemble d'outils variés. Une analyse globale de la causalité a été formalisée par A.B. Hill (107), et a donné lieu à de nombreux développements depuis (108), et à des réinterprétations parfois divergentes. Les critères qu'il propose – avec prudence et en en citant limites et contre-exemples – sont les suivants :

- la force de l'association (ou ampleur de l'effet), qui donne peu lieu à discussion. Initialement décrite pour l'épidémiologie, elle s'applique à la toxicologie.
- la « constance » (consistency pour A.B. Hill), qui renvoie au fait que des études fournissent des résultats homogènes, par des auteurs différents, sur des populations différentes en des lieux différents.
- la spécificité, qui renvoie ici au fait qu'une cause donne le même effet (mais pas qu'un effet a une seule cause). Même dans ce cas, les contre-exemples sont nombreux. Si le lien amiante mésothéliome en est l'archétype, il reste exceptionnel.
- la temporalité, qui renvoie au fait que la cause doit précéder l'effet. Ce critère n'est pas aussi trivial qu'il le semble car pour les biomarqueurs, les altérations induites par des pathologies et celles qui peuvent les induire ne sont pas faciles à discriminer.
- la relation dose-effet (biological gradient pour A.B. Hill), qui suppose une variation de l'effet avec la dose, en épidémiologie, mais aussi en expérimentation animale, et *in vitro*. Dans les exemples de A.B. Hill, il s'agit de relation dose-effet croissantes et linéaires, à des expositions externes. Aujourd'hui, les modélisations permettent de déterminer les doses « internes » à une cible, modifiant fortement les « relations dose effet » (modèles PBTK cf. exemple perchloroéthylène à l'EPA). La non linéarité, voire des courbes en U peuvent aussi être associées à une causalité.
- la plausibilité biologique, que A.B. Hill citait avec prudence en remarquant que les connaissances en biologie pouvaient être en retard sur les observations, devient plus intéressante aujourd'hui,

avec l'essor de la compréhension des mécanismes, et avec les ponts qui s'établissent entre les domaines. On notera le lien avec les règles de l'OMS qui utilisent maintenant les aspects mécanistiques dans les classements en cancérogénèse. L'essor de l'identification des AOP fournit une base de plus en plus large (109).

- la cohérence, qui reprend l'idée précédente de façon plus empirique que le mécanisme biologique. A l'épidémiologie, s'ajoute l'évidence clinique, l'évidence animale, expérimentale ou non, les études sur organoïdes, etc.
- l'expérience ou expérimentation, qui a été pensée dans une logique épidémiologique, en ajoutant le « semi-expérimental », par exemple en prévention. L'épidémiologie expérimentale est aussi d'un apport fort, mais doit éthiquement se limiter à des biomarqueurs sans aller jusqu'à la pathologie. L'expérimentation animale peut aller plus loin.
- l'analogie, qui est le neuvième critère. Les notions de famille de substances y sont introduites. Les outils se sont depuis développés, avec la lecture croisée (Read Across) et les QSAR (Quantitative Structure Activity Relationship). Les AOP, l'ADME (Absorption, Distribution, Métabolisme et Excrétion) permettent aussi de consolider les intuitions sur l'analogie et les inférences (110).

Les règles de A.B. Hill gardent ainsi leur intérêt, d'autant qu'on a vu qu'elles s'enrichissent des nouveaux outils disponibles aujourd'hui.

IV.3.2.2 Les méthodologies d'analyse du poids des preuves

Plusieurs institutions ont publié des lignes directrices ou des recommandations pour l'analyse du poids des preuves en santé humaine et environnementale. Les exemples des travaux du centre de recherche international sur le cancer (CIRC) et de l'Anses sont mentionnés ici.

Les travaux du CIRC : Dans le domaine de la cancérogénicité, le CIRC évalue le caractère cancérogène des produits chimiques pour l'être humain depuis les années 70. Le document méthodologique qui sert de cadre a été mis à jour en 2019. Le programme de ces travaux est basé sur la rédaction de monographies qui évaluent la solidité des preuves qu'un agent peut causer le cancer chez l'être humain à partir de trois types de données : 1) les cancers observés chez l'homme ; 2) les cancers observés chez l'animal de laboratoire ; et 3) les preuves mécanistiques (ADME, QSAR, et depuis 2019 certaines caractéristiques considérées comme clés dans la cancérogénèse⁵¹). L'exposition humaine à l'agent est également caractérisée. Le CIRC précise bien qu'il n'évalue pas le risque défini comme la probabilité d'apparition d'un cancer mais qu'il évalue bien le danger, c'est-à-dire la capacité qu'a un agent à être cancérogène. Ainsi peut-on lire « *The Monographs identify cancer hazards even when risks appear to be low in some exposure scenarios. This is because the exposure may be widespread at low levels, and because exposure levels in many populations are not known or documented* » (111). Le CIRC se base sur des groupes d'experts dont la méthodologie peut se résumer ainsi :

- utilisation de toutes les données épidémiologiques, toxicologiques et mécanistiques jugées comme pertinentes ; d'une manière générale les études doivent être publiées ou acceptées pour publication. D'autres données (thèses, rapports d'agences ou données industrielles dans certains cas) peuvent être utilisées si les informations présentées sont suffisantes pour permettre une évaluation de la qualité des études (méthodes et résultats) ;
- application du principe de la revue systématique :
 - identification exhaustive et transparente des informations pertinentes (incluant des données réglementaires pour certains agents tels que les produits phytopharmaceutiques) ;
 - exclusion des études basées sur titre et résumé, si elles ne concernent pas l'agent étudié, ou si elles ne rapportent pas de données originales (revues), exclusions complémentaires

⁵¹ Les caractéristiques clés de la cancérogénèse sont basées sur des observations empiriques sur les substances déjà considérées comme cancérogènes, et peuvent évoluer dans le temps au vu de nouvelles connaissances : 1) caractère électrophile du composé ou d'un métabolite ; 2) caractère génotoxique ; 3) altérant de la réparation de l'ADN ou produisant une instabilité génomique ; 4) induisant des altérations épigénétiques ; 5) induisant un stress oxydant ; 6) induisant une inflammation chronique ; 7) caractère immunosuppresseur ; 8) modulateur des effets médiés par récepteurs ; 9) immortalisation ; 10) altérant la prolifération cellulaire, la mort cellulaire ou l'apport en nutriments. Ces caractéristiques sont à distinguer des propriétés des cellules cancéreuses et des hypothèses sur les AOP.

possibles mais justifiées puis organisation des études selon leur design, les espèces considérées et les « endpoints » étudiés ;

- o évaluation de la qualité des données sur la base de leur conception, des méthodes employées et de la façon dont sont reportés les résultats, et mise en forme descriptive ;
- o synthèse et évaluation du poids des preuves : forces et faiblesses sont résumées pour chaque ligne de preuve, un poids plus important peut-être donné en fonction du plan, des méthodes et de la qualité des études ; puis description du consensus de classification proposé qui intègre toutes les lignes de preuves.

Concernant les questions de transposition des observations faites chez l'animal de laboratoire pour l'être humain, le CIRC précise que les substances cancérigènes chez l'animal doivent être considérées comme potentiellement cancérigènes pour l'être humain en cas d'absence de données montrant un mécanisme spécifique d'espèces, et que cela n'implique pas nécessairement une concordance sur les sites de tumeurs.

Les règles très pratiques de classement du CIRC montrent comment ces éléments peuvent se combiner pour avancer vers du plus ou moins avéré. Ainsi pour le groupe 1 « cancérigène pour l'homme », il faut que les lignes de preuves soient suffisantes chez l'homme, mais les preuves chez l'homme peuvent être complétées par des preuves animales. Pour le groupe 2A des « cancérigènes probables », il suffit de satisfaire à deux des trois critères : « preuves limitées » chez l'homme ; « preuves suffisantes » chez l'animal ; « preuves solides » pour les aspects mécanistiques. Mais s'il n'y pas de preuves chez l'homme, les études mécanistiques *in vitro* doivent porter sur des cellules humaines. La combinaison des lignes de preuves est présentée en annexe 7.

Il est à noter que si cette méthodologie est décrite pour les agents cancérigènes, elle est tout-à-fait transférable à d'autres types d'effet. Ainsi par exemple, Dib et al. (2021) ont proposé une méthode de classification des composés neurotoxiques sur cette base (112). Mais plus anciennement, le système de classification réglementaire européen présente aussi quelques similitudes dans l'intégration des lignes de preuves pour l'identification des substances cancérigènes, mais aussi toxiques pour la reproduction et le développement, ou génotoxiques (CMR) : les preuves suffisantes pour l'homme conduisent à proposer un classement en catégorie 1A (« avéré »), les preuves suffisantes chez l'animal permettent le classement en 1B (« probable ») alors que les preuves limitées conduisent à une catégorie 2 (« possible »). Lorsque les données sont insuffisantes ou que les mécanismes d'action ne sont pas en faveur d'une transposition d'espèce, la substance n'est pas classée. L'une des différences majeures néanmoins est la tendance à accorder un crédit très élevé aux études réglementaires reposant sur les lignes directrices internationales (essais standardisés OCDE).

Les travaux de l'Anses : En 2016, l'Anses a publié, dans le cadre d'une auto-saisine, des recommandations pour l'évaluation du poids des preuves spécifiquement pour l'étape d'identification des dangers en évaluation des risques pour la santé humaine et pour l'environnement (76). Cette auto-saisine faisait suite aux divergences entre les conclusions apportées par différentes institutions sur la toxicité ou les risques liés à l'exposition au glyphosate, et au bisphénol A. Dans son rapport l'Anses revient sur quelques définitions utiles à rappeler ici :

- « le poids des preuves est une synthèse formalisée de lignes de preuves, éventuellement de qualités hétérogènes, dans le but de déterminer le niveau de plausibilité d'hypothèses.
- une ligne de preuves est un ensemble d'informations de même nature, intégrées pour évaluer une hypothèse.
- une revue systématique de la littérature scientifique consiste à assembler, évaluer et synthétiser de manière exhaustive toutes les études pertinentes, parfois contradictoires, qui abordent une question précise. Une revue systématique est basée sur la rédaction d'un protocole détaillé au préalable favorisant la transparence de la démarche et sa reproductibilité. »

L'Anses recommandait de structurer le processus d'évaluation du poids des preuves en 4 grandes étapes : i) La planification de l'évaluation, qui comprend le cadrage, la formulation de la question et la proposition d'une méthode d'évaluation ; ii) L'établissement des lignes de preuves, qui comprend la recherche, sélection des études et extraction des données, l'évaluation de la qualité des études et leur analyse de

manière agrégée ; iii) L'intégration des lignes de preuves, qui permet l'établissement du poids des preuves, par la synthèse des lignes de preuves disponibles pour définir le niveau de validité d'hypothèses ; et iv) L'expression du poids des preuves, qui permet d'exprimer le poids des preuves sous un résultat clair et explicite pour l'aide à la décision. Cette approche peut être apparentée à celle développée par le CIRC (excepté l'utilisation des revues de littérature rendue possible ici) en formulant les différentes étapes de manière explicite. Sur la base d'une comparaison du caractère directif (degré de formalisation), de la pertinence (cohérence méthode/ objectif) et de la faisabilité (degré de mobilisation en temps, en ressources et en compétences) de 25 méthodes recensées dans la littérature et les ouvrages méthodologiques, les recommandations suivantes ont été proposées :

Pour la planification, il s'agit d'identifier les enjeux, d'évaluer l'étendue du corpus de connaissances, formaliser les questions, définir une méthodologie et les modalités de communication des résultats. Pour la méthodologie, il est question de préciser *a minima* le choix du type de revue de littérature, sachant que la revue systématique n'est pas imposée d'entrée, les critères utilisés pour évaluer la qualité des études, la méthode retenue pour évaluer un ensemble d'étude (méta-analyse ou approche qualitative) et la méthode retenue pour intégrer les lignes de preuves (quanti ou qualitatives également). Pour l'établissement des lignes de preuves, l'utilisation de grilles de lecture des études scientifiques adaptées avec des critères qualitatifs formalisés et le recours à au moins deux experts sont recommandés, et la procédure de recherche, sélection et extraction des données doit être précisée si la revue systématique n'est pas réalisée. Enfin, pour l'intégration des lignes de preuves, la description des choix réalisés avec si possible l'utilisation de méthodes rendant transparent le processus d'expertise (élicitation d'experts par exemple) est recommandée, ainsi que l'utilisation de méthode qualitative telle que celle développée par le CIRC (voir annexe 7), en y incluant explicitement une vérification de la prise en compte des critères de Hill, et enfin l'évaluation du mode d'action (tel qu'également mentionné depuis 2019 par le CIRC) (99).

En 2018, l'Anses a par ailleurs été saisie pour participer aux discussions communautaires relatives à la caractérisation des PE. Dans ce cadre, l'Agence a publié un avis relatif à la définition des critères d'identification des PE. Dans cet avis, certains des éléments préalablement décrits sont mentionnés, en particulier :

- le besoin d'avoir une catégorie « PE présumée » en plus de « PE avérée », pour prendre en compte au mieux les incertitudes inhérentes à la recherche et l'évolution des connaissances, et même la déclinaison de la définition en 3 catégories (PE avérés, PE suspectés, substance endocrine active) pour permettre une application réglementaire plus souple. Des niveaux d'encadrement différenciés pourraient ainsi être introduits en fonction des usages et des populations exposées ;
- le besoin de tenir compte des données de la science académique en plus de celles de la science réglementaire pour prendre en compte à la fois les champs non couverts par les essais standardisés de l'OCDE, mais également mieux prendre en compte l'évolution des connaissances ;
- le besoin d'identifier les PE indépendamment de leurs usages, sans tenir compte de la notion d'organisme cibles ou non cibles, en prenant en compte à la fois les effets sur l'être humain et sur l'environnement, et harmonisé pour l'ensemble des réglementations sectorielles.

Enfin, suite à ces premiers travaux, l'Anses a été saisie en 2019 pour participer à la stratégie nationale sur les PE en publiant une liste de substances d'intérêt en raison de leur activité endocrine potentielle. Dans ce travail publié récemment (avril 2021), la méthode a également été fondée sur une démarche qualitative d'analyse du poids des preuves : les lignes de preuves ont été évaluées au regard de leur qualité et de leur pertinence. La synthèse de l'information pour déterminer le niveau de plausibilité des hypothèses a été réalisée sur la base d'une méthode d'élicitation formalisée du jugement d'experts, selon la méthode de Sheffield (analyse par les experts suivie d'échanges directs lors d'une réunion collective aboutissant à un consensus), et à partir de questions en lien avec la plausibilité d'un effet néfaste, d'un mode d'action endocrinien, et d'un lien entre les deux. En plus des trois catégories susmentionnées : avéré, présumé et suspecté, les propositions « non catégorisé » (en cas de données insuffisantes), et « non perturbateur endocrinien » (si les données disponibles au moment de l'évaluation permettent de conclure à une

absence probable d'effet PE) ont été ajoutées. Les opinions des experts sont données sous la forme de 3 quartiles permettant d'ajuster une distribution. Cette distribution décrit ainsi la probabilité subjective de conclure à une plausibilité d'être un PE et l'incertitude associée. La catégorisation a ensuite été réalisée à partir des valeurs des distributions de probabilités subjectives (113,114).

IV.3.2.3 La méthodologie de l'Inserm pour évaluer la présomption de lien entre une exposition humaine aux pesticides et un risque sanitaire

Cinq directions ministérielles ont saisi l'Inserm dans le but de proposer une mise à jour du rapport d'expertise de 2013 « Pesticides, effets sur la santé ». Des expertes et experts ont été mandatés pour mettre à jour et rédiger ce texte dans les domaines de l'épidémiologie, la toxicologie, l'expologie et pour la première fois, la sociologie. Le glyphosate, le chlordécone, les SDHI, ont fait l'objet de demandes spécifiques et donc de chapitres spécifiques. Le groupe d'experts a actualisé quand cela était nécessaire, les données de l'expertise de 2013. Les étiologies non abordées en 2013 ont fait l'objet de nouveaux chapitres ; ceux-ci ont été déclinés par pathologie. Épidémiologie et potentiellement (quand cela était pertinent) toxicologie mécanistique se sont relayées pour la rédaction de ceux-ci dans une logique complémentaire (115).

Les conclusions les plus importantes portent sur la présomption d'un lien entre exposition aux produits phytopharmaceutiques et la survenue des pathologies selon le classement suivant : présomption forte (++) , présomption moyenne (+) et présomption faible (±). Ce classement se base sur les travaux de l'institut américain de médecine en 2000 (116) et ceux de Wigle et al. (2008) (117). En résumé :

- (++) : la présomption du lien est forte s'il existe une méta-analyse de bonne qualité qui montre une association statistiquement significative, ou plusieurs études de bonne qualité et d'équipes différentes qui montrent des associations statistiquement significatives.
- (+) : la présomption du lien est moyenne s'il existe au moins une étude de bonne qualité qui montre une association statistiquement significative.
- (±) : la présomption du lien est faible si les études ne sont pas de qualité suffisante ou sont incohérentes entre elles ou n'ont pas la puissance statistique suffisante pour permettre de conclure à l'existence d'une association.

Ces niveaux de présomption permettent de définir un cadre, mais les résultats des expertises épidémiologiques et expérimentales font ensuite l'objet d'une discussion plénière permettant de confirmer les pré-propositions ou de les infirmer (méta-analyse de qualité insuffisante, absence d'étude expérimentale...). Là encore il s'agit du rôle des experts. L'analyse mécanistique permet d'évaluer la possibilité d'un lien causal ; celle-ci se base sur de nombreux modèles expérimentaux (au-delà du traditionnel « rongeur »), une analyse précise des doses, périodes et fréquences d'exposition, les événements de santé, relevés et leur transposition à l'être humain.

Lorsque la causalité repose sur des résultats concordants, le lien établi d'après les études épidémiologiques est renforcé avec pour conséquence un passage potentiel à un niveau de présomption plus élevé.

IV.3.2.4 La place des AOP dans l'analyse des dangers

La toxicologie prédictive fondée sur les données mécanistiques a été mise en avant dans l'évaluation des risques chimiques, et plus particulièrement depuis la publication du NRC sur la toxicologie du 21^{ème} siècle (118). Les AOP sont à la fois développés dans le domaine de la santé humaine (119) et dans le domaine de l'écotoxicologie (68). En tant que cadre conceptuel permettant d'organiser les connaissances biologiques existantes, les AOP permettent une identification intuitive des dangers qui peut être utile pour l'évaluation des risques des produits chimiques, comme cela a été illustré avec les risques cancérigènes (120) ou bien dans la prise en compte de la neurotoxicité (121). Les AOP sont des schémas décrivant une série d'événements mécanistiques (122). Ils ne contiennent pas de signal chimique initiateur (ex : pesticides) mais ils peuvent être reliés à celui-ci. La Figure 13 présente un exemple d'AOP relatif à l'inhibition de l'acétylcholinestérase (AChE), conduisant à une neurodégénérescence, en cours de

développement sur le site AOPwiki⁵². On peut y relier les insecticides organophosphorés qui sont des inhibiteurs de l'AChE (phénomène correspondant au MIE, voir supra III.2.3.2).

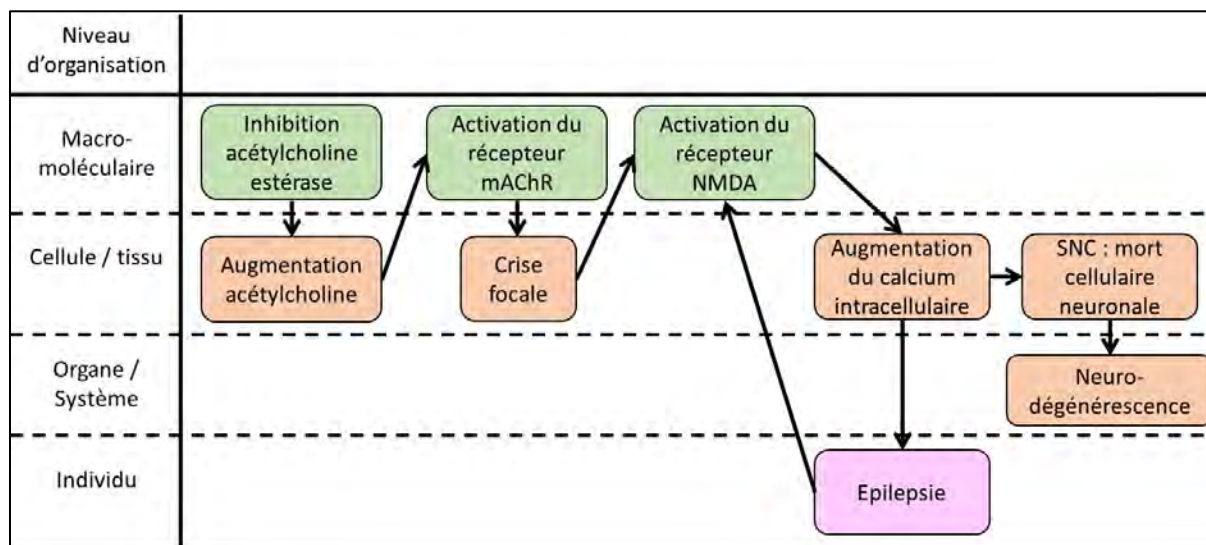


Figure 13 : Exemple d'un AOP : l'AOP281 relatif à l'inhibition de l'acétylcholinestérase. Traduit de AOPwiki. mAChR : récepteurs muscariniques à l'acétylcholine ; NMDA : acide N-méthyl-D-aspartique, SNC : système nerveux central.

En effet, comme les AOP décrivent les voies cellulaires qui, lorsqu'elles sont perturbées, peuvent entraîner des effets néfastes sur la santé, on peut associer à ces modélisations tout agent chimique biodisponible au niveau d'un site d'action dès lors qu'il possède les propriétés spécifiques permettant d'activer un MIE (123). Dans ce cas, pour une nouvelle molécule susceptible d'être mise sur le marché et démontrée comme activant un MIE d'un type particulier d'AOP, celle-ci sera suspectée de provoquer l'AO associé. Les AOP sont donc amenés à être de plus en plus utilisés en toxicologie prédictive et dans la réglementation (voir précédemment : évaluation de la sensibilisation cutanée).

Par ailleurs, les AOP, de par l'intégration de multiples données à des échelles biologiques différentes, participent à l'étude de la causalité (poids de la preuve pour attribuer un mécanisme d'action) et à une meilleure compréhension des transpositions d'espèces (amélioration des connaissances sur les réseaux biologiques) et certains AOP prennent en compte les populations répondant à la question des effets toxiques dans le cadre d'une seule santé (« One Health » en anglais) (124,125). L'organisation des données à différentes échelles biologiques est aussi une opportunité pour l'étude des mélanges et leur meilleure prise en compte dans l'évaluation des risques (126,127).

IV.3.3 La nature des données sur les expositions

Toujours sur la base de la Figure 2, la question des expositions doit aussi être prise en compte lorsque l'on s'intéresse au risque.

L'exposition correspond au contact entre un agent (chimique, physique, biologique) et une cible (individus, populations), en fonction d'une « étendue » et d'une période (128). Idéalement, l'exposition peut être définie de manière quantitative, et dans ce cas il s'agit de la concentration ou la quantité d'un agent qui atteint un organisme, un système ou une population, à une fréquence spécifique et pour une durée donnée. On l'obtient grâce aux mesures dans des compartiments de l'environnement ou dans des matrices biologiques, et/ou aux modélisations tenant compte des transferts de compartiments à d'autres. En plus des contaminations de l'environnement, l'exposition dépend d'un certain nombre de déterminants comportementaux, tels que les lieux de vie, les déplacements, l'alimentation, et pour les

⁵² <https://aopwiki.org/events/12>, exemple de l'AOP n°281.

êtres humains, l'usage qui peut être fait des produits chimiques (dans un contexte professionnel, domestique ou récréatif). Ainsi, lorsque les données de mesures ne sont pas ou peu disponibles, l'évaluation des expositions utilise des indicateurs plus qualitatifs liés à ces déterminants.

Pour appréhender les expositions humaines comme celles des écosystèmes, le schéma conceptuel permet de faire le lien entre la contamination d'un milieu et les populations considérées. C'est une première étape qui permet de décrire, d'abord de manière qualitative, les possibilités de transferts d'un « compartiment » à l'autre, et qui tiennent compte :

- des propriétés physicochimiques des contaminants et des milieux : volatilité, solubilité, mobilité, définissant la persistance, la bioaccumulation, et la bioaccessibilité par rapport aux phénomènes d'adsorption avec la matière qui peut être en jeu ;
- des usages des compartiments environnementaux ;
- des propriétés toxicocinétiques : phénomènes de biodisponibilité, biodistribution, absorption, transformation, élimination.

La Figure 14 présente des exemples de schémas conceptuels utilisés en santé humaine ou pour les écosystèmes terrestres. Cette étape est importante car elle permet de présenter les enjeux, les populations cibles, et les voies d'exposition qui vont être mobilisées (129).

Le schéma conceptuel est construit afin de préciser les relations entre les « sources de pollution » (dans le cas des produits phytopharmaceutiques, on peut parler des usages initiaux confrontés aux conditions externes), les milieux et voies de transfert, et les milieux d'exposition et leurs usages.

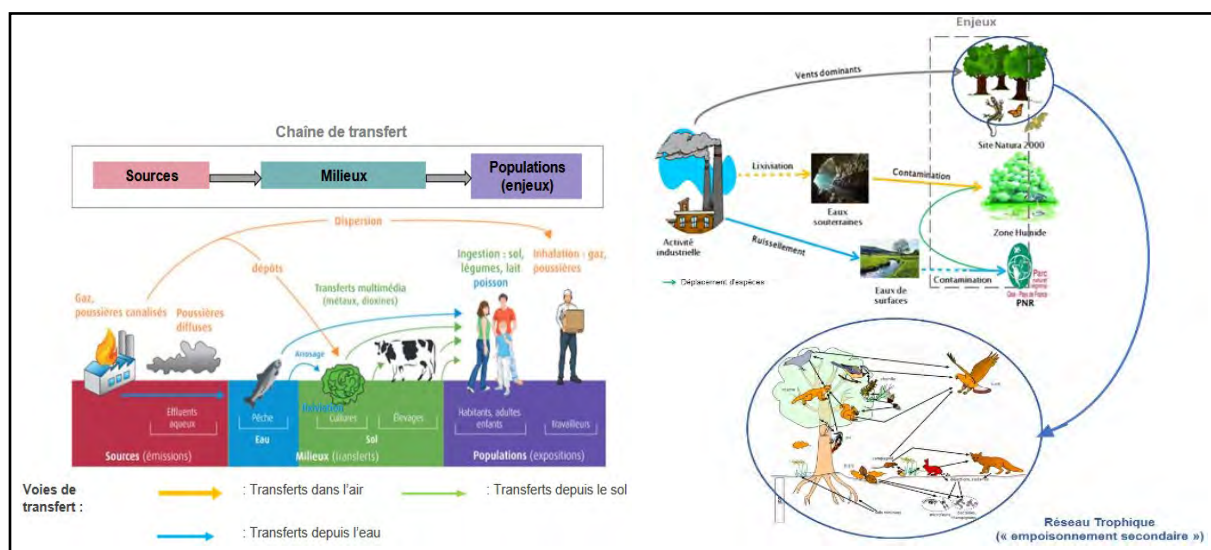


Figure 14 : Schéma conceptuel type, représentant l'ensemble des éléments de la chaîne de transfert d'un contaminant. Le schéma de gauche est attendu pour une évaluation des risques sanitaires, celui de droite pour une évaluation des risques écologiques (129).

IV.3.3.1 Estimation par la mesure et la modélisation des transferts d'un compartiment à l'autre

Mesures environnementales : des points communs en termes de structure méthodologique existent entre les évaluations des risques qui peuvent être conduites en santé humaine ou celles conduites sur les écosystèmes. En santé humaine, les expositions sont caractérisées par agrégation des données de mesures dans les différents compartiments environnementaux (air, eau, sol, végétaux...), voire alimentaires dans le cas de l'exposition animale ou humaine (produits bruts, produits transformés). Dans le cas des risques écotoxicologiques, la démarche va considérer des organismes en fonction de leur importance écologique dans chaque compartiment environnemental, pour identifier les maillons des transferts de contaminants, et en distinguant les expositions aiguës et chroniques. Il convient de signaler pour les sites et sols pollués

le fait que les deux approches peuvent s'appuyer sur des modèles d'exposition de type multimédias (voire même des modèles allant jusqu'à caractériser le risque, tels que Modul'ERS ou TerraSys par exemple), et qui se basent sur les valeurs de divers descripteurs physico-chimiques des substances et des compartiments environnementaux (mêmes paramètres utilisés dans le cas des approximations : coefficients de partages, volatilité, persistance, bioaccumulation par exemple). Toutefois, il n'existe pas de modèles intégrateurs reliant biodisponibilité et effets dans le cas des produits phytopharmaceutiques, ni de démarche méthodologique réglementaire développée qui relie contamination et effets à l'échelle des écosystèmes. Nous pouvons cependant citer la démarche unique française avec la phytopharmacovigilance de l'Anses (cf infra IV.3.4) et une initiation du centre commun de recherche de la Commission Européenne⁵³ qui commence à collecter des informations, notamment sur les contaminations des sols.

Dans le cas spécifique des produits phytopharmaceutiques et de la santé humaine, l'exposition des individus manipulant les produits (opérateurs), les travailleurs (individus travaillant sur un site traité) les riverains (individus résidant à proximité des activités agricoles), et les passants (individus se trouvant à proximité d'un site au moment de la manipulation d'un produit phytopharmaceutique), doit être évaluée, à partir de ce type de modèles (102). Des modèles tels que AOEM (agricultural operator exposure model), EUROPOEM (european occupational exposure model) ou BREAM (bystander and resident exposure assessment model) évaluent l'exposition des applicateurs et /ou des résidents. Ces modèles s'appuient sur des jeux de données (quantités appliquées, coefficients d'absorption...) et différents scénarios d'exposition. En ce qui concerne les expositions des milieux naturels, les approches se font par compartiment ou organisme. Ainsi des modèles comme Macro ou PRZM permettent de prédire les concentrations en produits phytopharmaceutiques dans les eaux souterraines et/ou de surface. Pour le compartiment aérien, il existe un modèle prenant en compte le transport dans l'atmosphère et le redépôt. Pour les sols, les concentrations sont approchées par le calcul des PEC, qui sont ensuite comparés aux PNEC.

Mesures biologiques : après pénétration dans l'organisme, les xénobiotiques se retrouvent dans la circulation sanguine, peuvent être métabolisés, stockés sous forme native ou de métabolites dans certains tissus (os ou graisses par exemple chez l'être humain) puis ils sont pour la plupart excrétés plus ou moins rapidement par différentes voies en fonction de leurs propriétés physicochimiques et de l'organisme considéré. Chez l'être humain, il s'agit généralement des urines via la filtration glomérulaire, ou des selles via l'excrétion hépatique biliaire. La mesure biologique consiste à évaluer la concentration du xénobiotique ou de ses produits de transformation dans une matrice de l'organisme. Elle est intéressante pour estimer les expositions parce qu'elle prend en compte l'ensemble des sources et voies d'exposition (voie orale, respiratoire ou cutanée, expositions alimentaires, domestiques ou professionnelles, etc). A *contrario* elle ne permet pas d'estimer la contribution d'une source ou d'un milieu donné. On parle souvent de mesure de la dose interne ou de l'imprégnation d'un organisme. En fonction des propriétés physico-chimiques des composés, de la façon dont ils se métabolisent, chaque matrice répond néanmoins à une question bien spécifique quant à la nature de l'exposition à considérer (130).

Déployée surtout chez l'être humain, et compte tenu des questions qu'elle suscite et du niveau de connaissance nécessaire (connaissance de la cinétique, du métabolisme, choix de la matrice, etc.), l'évaluation des expositions par la mesure biologique concerne surtout les substances chimiques déjà bien étudiées, voire des métabolites majeurs. Bien que paraissant plus englobante pour estimer les expositions totales, cette approche a aussi des limites liées à la préparation des échantillons (matrices complexes), à la mesure en elle-même (choix du composé, reproductibilité), et à son interprétation (exposition récente ou plus ancienne par exemple, variabilité dans le métabolisme, méconnaissance des composés actifs, etc.). Par ailleurs, la concentration mesurée ne reflète pas non plus la dose à la cible responsable de l'action toxique d'un xénobiotique. Pour cela, la modélisation reste nécessaire, et l'usage de modèles PBPK peut apporter des informations complémentaires, mais un tel modèle est rarement disponible. L'exemple du chlordécone montre ces difficultés (104).

⁵³ https://ec.europa.eu/info/departments/joint-research-centre_fr

Le développement des techniques permettant l'analyse non ciblée ou le criblage de suspect⁵⁴ permis par la spectrométrie de masse à haute résolution devrait permettre de généraliser néanmoins les possibilités de mesures, qu'elles soient d'ailleurs biologiques ou environnementales (voir par exemple dans les eaux (131), dans l'environnement intérieur (132), ou dans les urines (133).

On peut également noter l'intérêt de constituer des banques d'échantillons, ou biobanques permettant la réanalyse d'échantillons, qu'ils soient d'origine humaine ou qu'ils proviennent d'organismes sauvages, pour rechercher de nouvelles substances ou déployer de nouvelles méthodes (134). Si la mise en œuvre d'infrastructures de ce type comporte encore beaucoup de challenge à la fois en terme méthodologique et éthique, leur mise en réseau pourrait apporter des informations utiles dans la connaissance des expositions.

IV.3.3.2 Approximation des expositions par des indicateurs

L'approximation des expositions par indicateurs est largement utilisée dans les approches de hiérarchisation basées sur les risques qui sont largement déployées dans le domaine de l'expertise et de la sécurité sanitaire en santé environnementale pour aider les institutions à fixer des priorités règlementaire(135). Dans ce cadre, il est fréquent de ne pas disposer de données quantitatives pour toutes les substances et d'autres indicateurs reflétant de manière indirecte l'exposition peuvent être utilisés. Ces paramètres vont prendre en compte la capacité exposante, reflétée par exemple par les propriétés physicochimiques des composés (pression de vapeur, coefficient de partage octanol/air, octanol/eau, etc), et la prévalence de l'exposition, qui peut être reflétée par les données spatio-temporelles de production ou d'utilisation. Ces paramètres ont été utilisés, par exemple, pour hiérarchiser les retardateurs de flamme organophosphorés (136). Les tendances historiques et géographiques de tonnages, de production et d'usages sont également présentées dans les monographies du CIRC, car elles donnent des informations sur le contexte dans lequel les expositions peuvent se produire et sur la prévalence de ces expositions (111). Les processus de production peuvent aussi être décrits puisqu'ils permettent de préciser le potentiel d'exposition professionnelle ou de diffusion dans l'environnement.

Considérant plus spécifiquement les produits phytopharmaceutiques, la prévalence de l'exposition des êtres humains et des écosystèmes peut être également caractérisée par des paramètres plus précis, tels que :

- données de vente annuelle, au travers de la banque nationale des données de ventes (BNVD)⁵⁵ et de l'évolution des marchés par exemple ;
- préconisations d'emploi, permettant de connaître la fréquence d'exposition, les conditions, etc. ;
- utilisations et recommandations d'utilisations telles qu'on peut les trouver dans l'index phytosanitaire ACTA⁵⁶ ou auprès des coopératives agricoles.

Ces indicateurs sont utilisés de manière agrégée à l'échelle **populationnelle** pour produire des matrices cultures-expositions (MCE) qui permettent de prendre en compte la diversité des produits phytopharmaceutiques utilisés de manière qualitative et à une échelle populationnelle, aussi bien en épidémiologie humaine que pour approcher l'exposition environnementale. Par exemple, la matrice Matphyto de Santé Publique France⁵⁷ permet de relier, sur un temps donné, le nom des substances actives utilisées avec les types de cultures (137). Plus récemment, des indicateurs de densité (kg/ha) ont été appliqués à 80 produits phytopharmaceutiques à l'échelle des départements français pour chaque type de culture disponible (138). De même, la matrice culture expositions Pestimat vise à reconstituer les expositions professionnelles en France depuis 1950. La matrice croise les types de cultures avec les substances actives par année et indique la proportion d'agriculteurs ayant utilisé les substances actives,

⁵⁴ L'analyse non ciblée va s'intéresser à tous les signaux révélés par la spectrométrie de masse. Cette approche est utilisée pour identifier des composés d'intérêt sur lesquels on ne dispose d'aucune information préalable. L'analyse par criblage de suspect se focalise sur des signaux équivalents à des composés choisis préalablement.

⁵⁵ <https://www.data.gouv.fr/fr/datasets/ventes-de-pesticides-par-departement/>

⁵⁶ <https://www.acta.asso.fr/editions/index-acta-phytosanitaire.html>

⁵⁷ <https://matphyto.acta-informatique.fr/>

la fréquence en nombre de jours de traitement, et l'intensité (ou la densité) en kg/ha. La base contient 529 substances actives entre 1950 et 2010 (160 fongicides, 160 herbicides et 209 insecticides) (139).

Associés à la géomatique, ces matrices permettent de caractériser et spatialiser les expositions environnementales ou professionnelles de populations et sont utiles en épidémiologie (138,140,141).

A l'échelle individuelle, en santé humaine, dans le cas par exemple d'études épidémiologiques réalisées en milieu professionnel, une simple distinction « individus exposés » et « non exposés » peut être proposée, sans précision sur la famille de composés ou la substance active. Cette distinction est basée sur des éléments simples, de type activité professionnelle. La méthodologie la plus fréquente pour évaluer les expositions dans les études épidémiologiques repose sur des questionnaires analysés et complétés par différents experts (médecins, hygiénistes ou épidémiologistes). Toutefois une certaine hétérogénéité peut être rencontrée dans les retours (ex : salariés en charge de commander ou non les pesticides ou en charge de la planification de leur utilisation vs. utilisateurs ou utilisatrices). Ainsi, pour la grande cohorte américaine, l'*Agricultural Health Study*, une cinquantaine de molécules à partir des données de vente dans les deux états de l'étude (Iowa et Caroline du Nord), précédant l'inclusion, a été proposée aux agriculteurs pour simplifier cet inventaire (142). Hormis les questionnaires, les matrices emplois ou cultures ou tâches/exposition sont aussi utilisées car elles représentent des alternatives (table de correspondance avec intitulés d'emplois/tâches/cultures vs. nuisances) qui permettent d'obtenir des indicateurs d'exposition binaires (absence ou présence de l'exposition), semi-quantitatifs (faible, moyenne ou forte exposition) ou quantitatifs (probabilité, fréquence, intensité d'exposition...).

Les systèmes d'informations géographiques (SIG) peuvent aussi être utilisés avec la prise en compte de l'occupation des sols à proximité du lieu de résidence et l'utilisation des pesticides, géolocalisée et potentiellement pondérée par des données météorologiques. Sur la base de ces différentes informations, des scores d'exposition sont calculés permettant de classer les individus selon leur niveau d'exposition. Les méthodes de calculs sont complexes, hétérogènes, pondérées (nombre de jours de traitement, nombre d'années travaillées, protections).

IV.3.3.3 L'incertitude dans l'estimation de l'exposition

L'analyse des incertitudes dans l'estimation des expositions est une étape importante. L'incertitude équivaut à l'erreur de mesure ou d'estimation⁵⁸. Elle a généralement 3 origines :

- l'incertitude liée à la méthode d'estimation employée : dans l'approximation par des indicateurs à échelle spatiale "écologique", il s'agit principalement de l'incertitude liée aux données de ventes et aux usages qui évoluent rapidement. Lorsqu'il y a une mesure, dans un compartiment environnemental ou une matrice humaine, on parle d'incertitude de mesure, qui représente la dispersion des valeurs qui peuvent être attribuées à la grandeur mesurée. Elle inclut donc l'erreur aléatoire de la mesure. Et on parle également d'incertitude liée au prélèvement, à la méthode et à l'outil de mesure ;
- l'incertitude liée au modèle utilisé : elle peut être liée à la façon de spécifier le problème, à la formulation du modèle conceptuel, aux projections et inférences utilisées, au calcul ou à l'interprétation des résultats. Les modèles peuvent être simples ou complexes, empiriques ou stochastiques, fondés sur des valeurs uniques ou probabilistes. L'analyse des incertitudes peut servir à déterminer dans quelle mesure la fiabilité du modèle et la précision des données influent sur la qualité des prédictions ;
- l'incertitude liée aux paramètres utilisés dans les modèles employés : elle est généralement liée à l'imprécision sur les paramètres (erreur de mesure ou d'estimation, ex. de l'estimation d'une demi-vie).

De toutes ces incertitudes, seules les incertitudes qui résultent de la mesure et de l'estimation des paramètres d'entrée peuvent être quantifiées (par ex. avec des techniques de propagation de la variance).

⁵⁸ <http://www.fao.org/3/ae922f/ae922f08.htm>

Les autres incertitudes sont généralement identifiées et qualifiées (en termes de direction, i.e. sur ou sous-estimation, et d'impact, i.e. fort ou faible).

Enfin, en évaluation des risques, il ne faut pas oublier que la plus grande incertitude réside dans ce que l'on ne prend pas en compte (mélanges, métabolites, etc.). En cela, l'apport des approches non ciblées est à souligner car elles pourront apporter des éléments intéressants pour la priorisation. A ce jour, les approches d'approximation écologiques basées sur les usages ou les territoires sont pertinentes pour prendre en compte les expositions dans leur globalité. L'absence de quantification permet ainsi de déployer l'estimation des expositions à une échelle différente. Les critères les plus importants sont représentés par l'ampleur d'une exposition, telle que prévalence élevée, vente massive, usage disséminé et globalisé par exemple, et par les quantités auxquelles les individus sont effectivement exposés (même si méconnaissance de la dose à la cible). Dans tous les cas, aujourd'hui, il y a donc bien un intérêt à combiner les différentes approches car les avantages des unes parent aux inconvénients des autres.

IV.3.4 Les données de vigilance pour l'analyse des signaux

L'analyse des expertises impliquant les données de phytopharmacovigilance (PPV) et ayant permis de soutenir des recommandations en vue de mettre en place des actions de gestion adaptée, de réduire les expositions, ou de restreindre l'usage de certains produits peut être intéressante dans le cadre de ce travail.

Ce dispositif étant basé sur les observations, l'apport de nouvelles connaissances toxicologiques ne rentre pas dans son périmètre. Néanmoins, les observations de la « vraie vie », après mise sur le marché des substances, peuvent concerner aussi bien les dangers que les expositions, à la fois pour l'être humain et pour les écosystèmes. Ainsi, les données de mesures environnementales, d'exposition de populations, ou de pathologies sont dans certains cas utilisées pour faire valoir une préoccupation particulière nécessitant surveillance ou restriction d'usage. L'analyse de quelques exemples permet de connaître avec plus de précisions les critères de décisions qui ont déjà été employés.

L'Anses a par exemple qualifié des substances phytopharmaceutiques comme préoccupantes, pour justifier de mesures complémentaires de surveillance, d'atténuation ou de réduction des expositions, à partir :

- des données de présence des substances actives dans les eaux avec dépassement des normes de qualité environnementale (NQE) dans 1 % à plus de 15 % des points de mesure : eaux souterraines (cas de la bentazone), et eaux de surface (cas du diflufenican, métazachlore et pendiméthaline) ;
- des données de présence des métabolites de substances actives dans les eaux souterraines (cas du métazachlore et du S-métolachlore) (143).

L'Anses a aussi recommandé d'étendre le dispositif réglementaire existant pour les insecticides pour protéger les abeilles à l'ensemble des produits phytopharmaceutiques, incluant les fongicides et les herbicides, appliqués en pulvérisation pendant les périodes de floraison ou de production d'exsudats, et aux substances systémiques utilisées également avant la floraison ou sur les semences. Cette recommandation a été émise en se basant sur des données de contamination des matrices apicoles (156 colonies, 34 ruchers, 893 échantillons analysés entre 2014 et 2017) (144) :

- 75 % des échantillons contaminés ;
- 111 substances quantifiées dont 50 insecticides, 59 fongicides, 24 herbicides, 7 acaricides et 3 régulateurs de croissance ;
- 10 fongicides parmi les 12 substances les plus fréquemment détectées.

Par ailleurs, une audition des responsables du dispositif de PPV et de la direction de l'évaluation des produits réglementés a permis de compléter ces critères par une analyse plus fine de différents exemples dans lesquels des signalements remontés à la PPV ont été qualifiés en « alerte » (nécessité de mesure de gestion de risque), ou en « signal » (nécessité d'une surveillance accrue). Les critères sont mentionnés ci-dessous :

Les qualifications en signaux :

- un dépassement des NQE, même faible, mais avec une fréquence de quantification de 20 % dans les eaux superficielles associée à une réutilisation sur des grandes cultures française (le maïs) a conduit à renforcer la surveillance et à demander des données complémentaires au détenteur de l'AMM (herbicide terbuthylazine) ;
- une résistance d'un ravageur à un insecticide, mais restreinte localement à une seule serre a conduit à une demande de surveillance de cette résistance au détenteur de l'AMM (associée à la décision d'AMM) (chlorantaniliprole et mineuse de la tomate) ;
- un excès de cas de cancers pédiatriques en Gironde dans un territoire viticole où les pesticides sont fréquemment épandus, mais avec une exposition insuffisamment documentée et l'absence d'imputabilité (faible effectif, pas de lien statistique possible), a conduit à mettre en œuvre deux études nationales : exploitation des registres des cancers de l'enfant en lien avec la proximité aux cultures, expositions des riverains aux produits phytopharmaceutiques (Pestiriv).

Les qualifications en alertes :

- des dépassements de limites maximales de résidus (LMR) sur des aliments provenant de cultures « non cibles » (c'est-à-dire sur lesquelles le produit phytopharmaceutique n'est pas utilisé) ont conduit à interdire les traitements avant récoltes des cultures non cibles alentours, mettre en place des moyens pour éviter la dérive aérienne d'une parcelle à l'autre, et renforcer la surveillance des expositions des riverains (cas du prosulfocarbe dans des pommes, du cresson, des herbes aromatiques).
- des cas d'intoxications collectives (irritations) par un métabolite environnemental d'une substance active (évaporation en raison de conditions climatiques favorables), avec une récurrence annuelle, même avec peu de cas et un effet peu grave, qui sont arrivés au moment du réexamen du produit phytopharmaceutique, ont accéléré le retrait des AMM (cas du métam-sodium).
- une étude épidémiologique américaine (cohorte CHAMACOS, Californie) évoquant un lien entre l'asthme chez les enfants riverains de cultures agricoles et utilisation de soufre sur ces cultures⁵⁹ (145), associée à un très fort usage du soufre en France, a conduit à déposer une demande de classification CLP « irritant respiratoire » pour ce produit phytopharmaceutique.

Il est à noter que certains exemples décrits n'ont pas conduit à considérer un signal : il n'a pas été donné suite à un cas de dépopulation de ruches d'abeilles en Occitanie en raison de l'absence de différences entre les cultures de l'environnement de ces ruches dans un rayon de 3 km et celles d'un environnement de ruches utilisées comme témoin (sans symptômes), l'absence de données de mesures de pesticides ou d'exposition des abeilles par les poussières, l'impossibilité de documenter des éléments essentiels sur les ruches témoins (origine génétique de la reine, parasitisme, traitements vétérinaires...) et l'absence de récurrence de la situation au-delà de deux ans.

Un autre exemple concerne l'interprétation sanitaire de la campagne nationale exploratoire des pesticides dans l'air ambiant pour laquelle la méthodologie employée a consisté à réaliser une évaluation quantitative des risques sanitaires de premier niveau en comparant les données de contaminations aériennes aux VTR disponibles. Cette approche n'a pas conclu à un risque ni pour les substances prises individuellement, ni pour les mélanges, mais elle comportait un certain nombre de limites qui ont conduit l'Anses à adopter une seconde approche, plus qualitative, de cotation des dangers et des contaminations. Et dans ce cadre, les résultats ont conduit l'Anses à recommander d'approfondir l'évaluation pour 32 substances parmi lesquelles 23 sont encore autorisées, 21 avaient une fréquence de quantification supérieure à 1 %, 13 ont au moins une cotation de danger « cancérigène / reprotoxique avéré » ou « PE évident », et 19 une cotation de danger « cancérigène/ reprotoxique probable » ou « PE potentiel » (146).

⁵⁹ L'étude a montré une association significative entre les traitements pour l'asthme et les symptômes respiratoires chez les enfants à proximité de cultures agricoles utilisant du soufre (500 m à 1 km) : OR=3,51 (IC95 1,50 ; 8,23) et OR=2.09 (IC95 1,27 ; 3,46) respectivement. Elle a également montré une diminution du VEMS ($\beta=-0,143$; IC95 -0,248 ; -0,039) par augmentation $\times 10$ de l'estimation des quantités de soufre utilisées pendant l'année précédant l'évaluation pulmonaire (1 km).

IV.4 La communication sur l'incertitude

« L'incertitude étant un état, même partiel, de défaut d'information concernant la compréhension ou la connaissance d'un évènement ou de ses conséquences » (voir *supra*), l'enjeu pour les scientifiques et les experts est de communiquer de façon valable et complète sur des aspects souvent sophistiqués de cette incertitude. L'enjeu est d'autant plus délicat au regard des relations complexes entre les scientifiques, les institutions politiques et les médias, et la pluralité des acteurs plus ou moins partie prenante, plus ou moins actifs dans les éventuelles controverses ouvertes dans l'espace médiatique, et plus ou moins au fait des termes d'une controverse donnée. Par exemple, dans le cadre des questions relatives au risque chimique débattues dans ce rapport, les principaux acteurs intervenant directement dans le débat ont pu être regroupés de la façon suivante (l'annexe 8 présente les acteurs qui sont intervenus, pour exemple, dans la crise SDHi) :

- les scientifiques et experts, issus de disciplines très différentes (avec donc une pluralité d'approches et de méthodes), producteurs de connaissances (et de leurs limites associées) sur un risque donné ;
- les pouvoirs publics gestionnaires du risque, utilisateurs des connaissances pour agir et réviser le cas échéant leurs décisions ;
- les médiateurs (journalistes et médias) qui se donnent pour mission d'informer le public de façon transparente et complète ;
- la société civile (citoyens, ONG, etc.) qui attend légitimement que les pouvoirs publics défendent l'intérêt général ;
- les juges, qui sont conduits à agir à divers moments dans ce type de débat.

Les juges agissent, en premier lieu, s'ils sont saisis de la question de la légalité d'une AMM délivrée par le gestionnaire du risque. Conduits à statuer sur les conditions procédurales de délivrance de l'AMM, ils se demandent si, au regard des connaissances scientifiques disponibles, le produit autorisé présente toutes les garanties d'innocuité prévue par la législation. Par définition profane en ces matières, le juge statue donc sur l'éventuel risque lié à une substance alors même qu'il n'est tenu, rappelons-le, ni de saisir un expert pour s'en assurer, ni de suivre l'avis de ce dernier s'il a pris la peine de le saisir. Les juges sont, en second lieu, conduits à intervenir dans le débat une fois l'incertitude scientifique levée. Intervenant alors après la controverse scientifique (après l'incertitude donc), ils sont parfois amenés à juger de l'éventuelle responsabilité du gestionnaire du risque en se demandant s'il n'aurait pas dû suspendre ou retirer l'AMM, au regard de l'évolution des connaissances disponibles. Ce travail de « reconstruction historique » implique pour lui de ne pas tomber dans l'écueil d'un biais rétrospectif qui conduit à surestimer le fait que certains dangers auraient pu être mieux anticipés. « Pour qui sait la fin de l'histoire, il est [en effet] tentant de regarder des signaux faibles pourtant épars et noyés dans la masse comme autant de petits cailloux blancs dessinant un chemin net que l'autorité administrative se retrouverait coupable de ne pas avoir emprunté »⁶⁰, en n'ayant pas retiré suffisamment tôt son AMM.

D'autres acteurs peuvent également intervenir de manière moins directe, tels que les fabricants des substances ou les représentants parlementaires.

L'ensemble des acteurs intervenant dans le débat autour du risque chimique sont positionnés dans la Figure 15 selon trois critères : i) leur connaissance du sujet associée à leur capacité à évaluer le risque ; ii) leur pouvoir d'influence et iii) leur pouvoir de décision. Ces différentes catégories d'acteurs n'ont pas le même pouvoir d'influence, elles sont donc représentées par des ellipses plus ou moins hautes. Par exemple, certains chercheurs auront un pouvoir d'influence plus important que d'autres de par leurs actions de diffusion de leur savoir, ou de par leur mission d'expertise publique. De même, pour une même catégorie d'acteurs, leur connaissance du sujet ainsi que leur capacité à évaluer le risque peut être très différente, ce qui est représenté par des ellipses plus étalées horizontalement.

⁶⁰ V. Villette, concl. sous CE, 16 novembre 2020 (dans l'affaire des prothèses PIP, à propos de la mission de matériovigilance dévolue à l'Agence du médicament).

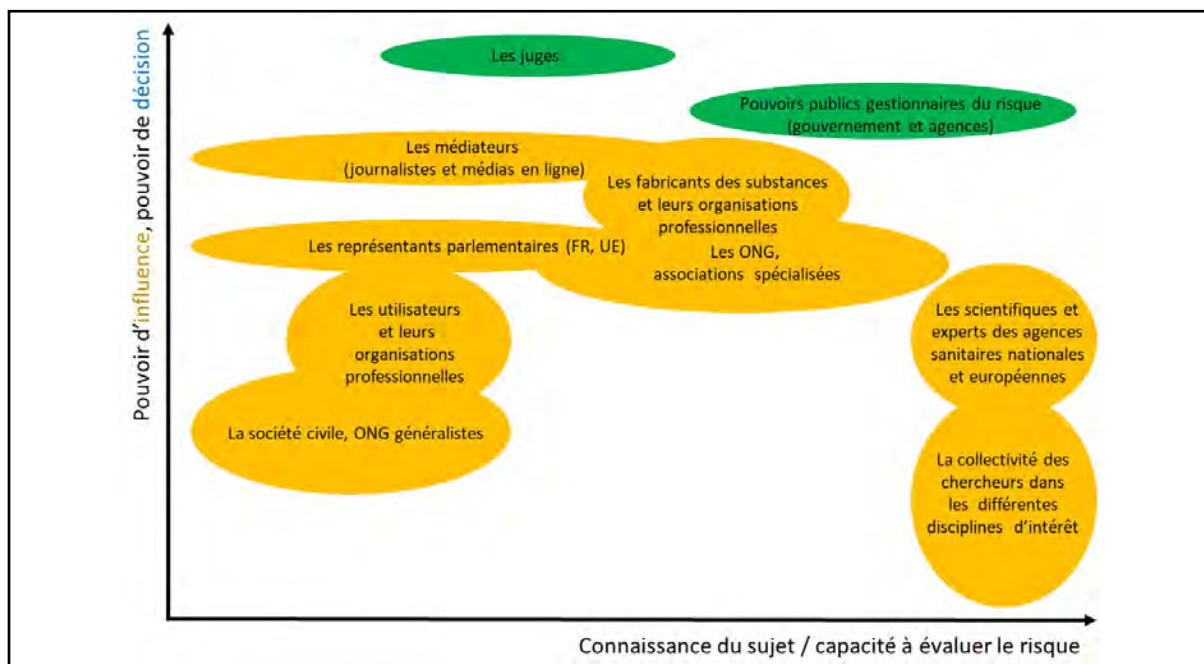


Figure 15 : Les acteurs intervenant directement ou indirectement dans le débat public autour des substances chimiques. L'abscisse reflète la connaissance du sujet, associée à la capacité à évaluer le risque. L'ordonnée reflète le pouvoir d'influence (en orange), ou le pouvoir de décision (en bleu). Les catégories d'acteurs disposant du pouvoir d'influence associé au pouvoir de décision sont donc présentés en vert (orange+bleu).

Cette pluralité et la complexité qui s'ensuit conduit à se poser deux principales questions.

IV.4.1 Qui prend la responsabilité de communiquer sur l'incertitude ?

Ce n'est pas si clair. Lors du travail d'évaluation, une analyse d'incertitude dans le but « d'identifier, décrire (voire quantifier) et communiquer les incertitudes associées aux résultats » est réalisée. L'analyse de l'incertitude doit conduire à une hiérarchie des sources d'incertitude, telle que cela est mentionné dans la Figure 16 (1).

Si les agences sanitaires s'accordent sur la nécessité d'évaluer et de communiquer sur l'incertitude attachée à un résultat d'évaluation de risque, la lecture des rapports de ces agences ne permet pas aisément au public non scientifique d'en déduire les implications, ni de prévoir la décision que le gestionnaire du risque va prendre. En effet la décision du gestionnaire du risque va faire intervenir d'autres considérations, exogènes à l'évaluation (prise en compte d'autres facteurs légitimes (économiques, sociaux, juridiques etc.) qui peuvent parfois prendre une importance majeure. Il est donc paradoxal, dans le cas des SDHi, que l'attaque ait visé uniquement frontalement l'évaluateur et non le gestionnaire du risque pour inciter ce dernier à expliciter ses critères de décision socio-économiques.

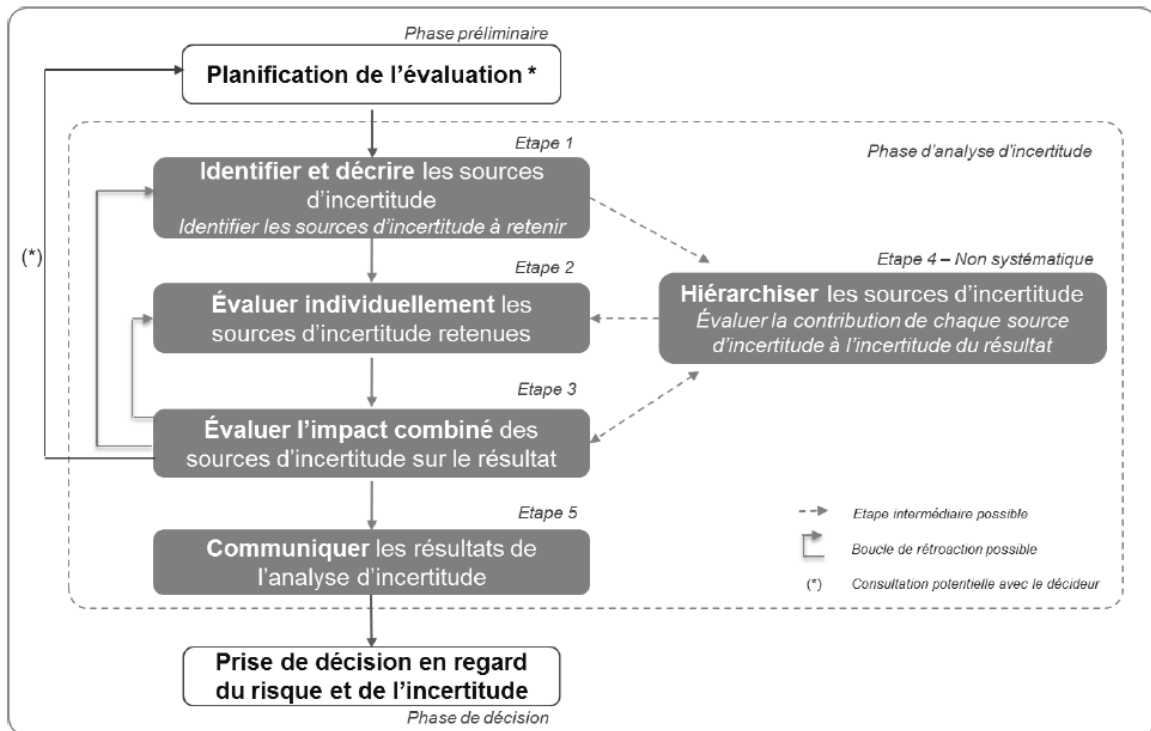


Figure 16 : Démarche générique itérative d'analyse d'incertitude en cinq étapes selon l'Anses (1) Sa mise en œuvre n'est pas systématique et doit être proportionnée aux besoins de l'expertise.

Toutefois, comme développé dans les récents travaux de Laura Maxim et *al.* (147), il apparaît que souvent le régulateur dispose de peu de moyens pour évaluer de façon fine l'impact socio-économique, et notamment le coût économique de suppression de l'autorisation d'une substance. L'asymétrie de moyens et d'informations bénéficie très souvent aux industriels (Cf. le cas de l'amiante). La décision d'éviction d'une substance de la liste des autorisations, ou de la restriction de son utilisation peut provenir des usagers eux-mêmes (un exemple typique bien qu'ancien est celui de la cêruse). On peut noter que, très récemment, des moyens supplémentaires ont été déployés par l'Anses pour mieux prendre en compte les dimensions socio-économiques à différentes étapes de ses évaluations de risques, avec la constitution d'un comité d'experts spécialisé dédié à l'analyse socio-économique⁶¹.

IV.4.2 Comment cette communication est reçue par un public de plus en plus exigeant ?

Par ailleurs, indépendamment des supports utilisés, la réception de ce type de communication de manière directe par des citoyens, ou de manière intermédiaire par les médias, va dépendre de multiples facteurs. Nous avons vu plus haut l'importance des facteurs sociaux dans la production d'ignorance (V. supra, IV.1), mais des facteurs d'ordre cognitif ou psychologique vont également intervenir dans l'appropriation des communications et induire des comportements variés (148). Ainsi, dans le cas du climat, l'un des membres du GIEC, Jim Skea, explique que si les lois de la physique et de la chimie permettent de limiter la hausse des températures à 1,5°C par rapport à l'ère pré-industrielle, l'appropriation politique et sociale des changements touchant les technologies, les modes de vie ou les investissements est quant à elle incertaine⁶². Autrement dit, il faut comprendre comment l'accès aux connaissances peut ou non avoir un effet sur les situations définies comme problématiques.

Il y a tout d'abord un premier problème, d'ordre cognitif, très bien mis en avant par Dupuy lorsqu'il explique que nous savons, nous avons en effet accès à des connaissances qui devrait nous alerter et

⁶¹ <https://www.anses.fr/fr/node/150048>

⁶² « Ce qu'il faut retenir du rapport du GIEC sur la hausse globale des températures », *Le Monde*, 8 octobre 2018.

provoquer des transformations, mais nous n'acceptons pas ces connaissances, nous ne voulons pas y croire (149). Tant que la catastrophe (écologique, sanitaire ou autre) n'a pas eu lieu, nous ne la tenons pas pour possible, parce que nous n'avons pas la capacité de nous représenter ni la catastrophe ni les moyens à mettre en œuvre pour l'éviter. Dans le cas de la crise sanitaire actuelle liée à la pandémie de SRAS-Cov2, le fait d'envisager un confinement comme lors du mois de mars 2020 en France n'est apparu réaliste qu'au moment où ce confinement a été effectivement mis en place, auparavant ce n'était qu'un scénario de fiction, impensable. C'est une idée similaire que développe le philosophe australien Clive Hamilton en arguant que nous sommes tous climatosceptiques ou, *mutatis mutandis*, tous pro-pesticides : accepter les messages des scientifiques sur certains risques c'est remettre en question « le principe fondamental de la modernité, c'est-à-dire l'idée d'un progrès. [...] C'est profondément déprimant et cela demande trop d'efforts pour la plupart des gens, comme de faire un deuil. C'est pourquoi on a tant de mal à se préparer à vivre avec les dérèglements climatiques [ou, ici, les nouvelles problématiques en santé et environnement] : on veut résister à cette nouvelle réalité aussi longtemps que possible »⁶³.

Différents travaux permettent d'identifier trois catégories de leviers et de réception des communications (94,150–157) : la peur, la pensée positive et la proximité. La peur, c'est la crainte que le problème soit irrémédiable, que la catastrophe soit déjà là. Elle est paradoxalement nuancée par la possible existence de controverse et la cacophonie entourant le problème – mêlant politique et médiatisation – et par ce que la psychologie nomme le biais d'optimisme, c'est-à-dire la surestimation des chances d'éviter le problème alors même que tout laisse penser le contraire – un peu à la manière du joueur de Loto qui tente sa chance quand bien même sa combinaison de chiffre n'est qu'une combinaison parmi 19 000 000. La peur doit cependant appeler à la responsabilité : il faut penser au pire et agir dès à présent pour éviter les problèmes qui pourraient survenir – ici, mieux prendre en compte les alertes pour se prémunir de leurs conséquences – en évitant de décourager face à l'ampleur des problèmes.

La pensée positive s'inscrit dans une reconnaissance similaire des risques mais tend cette fois à valoriser les comportements positifs et leurs conséquences plutôt qu'à stigmatiser les éléments à la source du problème. La mise en avant de pratiques ou de modalités d'organisation en faveur de la santé humaine et de l'environnement contribue dès lors à rendre ordinaires, quotidiens, normaux, des comportements vertueux alors que ceux-ci pouvaient, dans un premier temps, sembler éloignés des systèmes de pratiques ou des valeurs des individus (158). La limite de cette approche est qu'elle peut contribuer à éluder les problèmes en orientant les regards vers d'autres sujets, d'autres actions, sans être nécessairement en mesure d'assurer la réduction des problèmes et incertitudes initialement identifiés.

La proximité reflète quant à elle le principe selon lequel les individus s'intéressent davantage à ce qui est proche d'eux, de leurs préoccupations quotidiennes, et non pas d'enjeux globaux, invisibles, non identifiables au quotidien. Cette approche vise ainsi à connecter les échelles temporelles et spatiales des individus avec les problèmes identifiés, dans le but de favoriser une appropriation concrète et immédiate du problème et des réactions à adopter face à celui-ci. Il s'agit d'informer et d'illustrer des problématiques globales ou trop expertes par des éléments quotidiens – l'air de sa maison, la proximité des victimes – sans simplifier par trop les situations pour ne pas minimiser les problèmes.

Ces catégories de communication sont cependant à penser dans le contexte culturel de la France qui est également un contexte de défiance. C'est ce que rappelle un récent rapport de France Stratégie sur les relations entre experts, acteurs publics et citoyens qui analyse ce phénomène ancien de la défiance en partant de l'histoire du développement de l'expertise en France, définit comme étatique et centralisée (7). Les pouvoirs publics comme les experts ont manifesté quelques difficultés à entendre des questions portant sur ce qu'est l'intérêt général et les moyens de le promouvoir ; des scandales sanitaires sont venus renforcer le doute de l'opinion publique sur l'indépendance de certains experts, et mettre à jour les conflits d'intérêts de certains responsables publics.

⁶³ « Nous sommes tous des climatosceptiques, entretien avec C. Hamilton », *Le Monde*, 19 nov. 2018.

Si les experts ne peuvent être dénués de tout lien d'intérêt, en revanche, ces liens doivent être explicités en toute transparence. C'est le sens des récentes dispositions législatives⁶⁴ adoptées depuis le scandale du Mediator.

Il s'agit aussi de répondre à la demande de participation des citoyens à l'expertise et à la décision (avec un coût économique et organisationnel élevé et cela dans un contexte français de faible tropisme vers les démarches participatives). Les préconisations formulées par les auteurs de ce rapport proposent des pistes d'action afin de répondre aux questions des citoyens, de rendre plus lisibles les expertises, leurs productions, et leurs usages, et de rapprocher les cultures des différents acteurs.

Sur ce point, les démarches en termes de production de communs, favorisées par l'importance croissante donnée à l'identification et à la gouvernance des communs, rappellent que les individus sont des êtres sociaux qui peuvent collaborer pour trouver des solutions satisfaisantes du point de vue du bien commun. Il s'agit alors de soutenir les initiatives collectives et de favoriser des modèles d'action, des pratiques, des représentations du monde permettant de réagir aux problèmes identifiés. Cette lecture permet de contrecarrer des logiques dites de passager clandestin et de rappeler que l'action individuelle ou collective bénéficie à l'ensemble du système dans son traitement du problème, qu'il soit social, sanitaire ou environnemental. Dans le cas de ce rapport, l'expertise et ses voix de diffusion doivent être multiples, transparentes, mais également guidée pour favoriser leur appropriation par l'ensemble des parties concernées.

⁶⁴ Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé. V. notamment les dispositions des articles L. 1451-1 et suivants du Code de la santé publique.

V. Conclusion : les critères en termes de risque pour le déclenchement d'une clause de sauvegarde

La question des critères doit être appréhendée au regard des risques sur la santé ou sur l'environnement, en cumulant les données relatives aux dangers et celles relatives aux expositions. Excepté pour certains cas (ex. des agents génotoxiques), les réglementations européennes relatives aux produits chimiques sont généralement fondées sur cette notion de risque et pas uniquement sur la simple caractéristique intrinsèque que représente le danger.

Lorsque l'on souhaite s'intéresser à la combinaison des dangers et des expositions, les données sont difficiles à présenter de manière linéaire. Ainsi l'une des façons de tenir compte de ces données dans une même décision est de proposer une « matrice de risque », en se basant sur les matrices de criticité qui peuvent être proposées en matière de cindynique, et adaptée à la situation, telles qu'elles peuvent être déclinées en prévention des risques professionnels (159). C'est le choix qui a été suivi par le groupe de travail.

V.1 Définition d'une matrice de risque

La matrice de risque proposée se construit en deux temps à partir des questions suivantes :

- 1) **Y a-t-il une certitude sur le risque ?** Cette certitude peut être obtenue dans plusieurs cas distincts :
 - un danger considéré comme « grave », par exemple la mort d'un individu ou la disparition d'un service écosystémique, même si le nombre d'individus exposés est faible ;
 - une exposition considérée comme « grave », par exemple avec une prévalence excessive, un effet retardé ou une persistance environnementale (notion d'invisibilité), même si le potentiel toxique est faible ;
 - le cumul d'un danger (dysfonction organique, effet irréversible, impact sur la qualité de vie, etc.) et d'une exposition diffuse (dissémination des usages, méconnaissance quantitative de l'exposition, etc.).

- 2) **Y a-t-il une certitude sur la causalité ?** Cette certitude concerne à la fois les données scientifiques et juridiques :
 - en termes de données scientifiques : la quantification du risque, la plausibilité biologique, ou encore le lien causal, sont des indicateurs permettant de qualifier le risque comme « avéré », « probable » ou « possible » ;
 - en termes de cause de l'inaction : lorsque le risque a été scientifiquement qualifié, se pose la question de savoir dans quelle mesure la réalisation de ce risque peut-elle être reliée à l'absence ou à l'insuffisance de réglementation étatique encadrant les activités humaines ou aux prédispositions du sujet de droit ?

Ce type de matrice, qui peut être qualitative, permet plus facilement d'intégrer les nouvelles données scientifiques car elle n'est pas contrainte par le cadre strict de l'évaluation quantitative des risques sanitaire tel que préconisé depuis le début des années 80 (96), qui recommande l'utilisation de modèles spécifiques parfois peu adaptés aux situations actuelles. Par exemple, en santé humaine, les modèles de construction des VTR sont, encore aujourd'hui et depuis les années 1950, basés sur les données de relations dose-réponse obtenues à partir d'une étude *in vivo*, disposant *a minima* de 4 groupes de doses (avec le groupe contrôle), alors qu'aujourd'hui les données « *in vitro* » et « *in silico* » sont plus nombreuses, et l'accent est mis sur les aspects mécanistiques (voir les chapitres dédiés). De même en écotoxicologie, on peut citer les questionnements sur la pertinence écologique des modèles utilisés avec l'exemple des sols : essais monospécifiques, monogénérationnels, sur des modèles ou descripteurs peu nombreux, peu représentatifs d'un point de vue écologique et pas forcément les plus sensibles, sans lien clairement renseigné avec les fonctions écologiques qui sont les fonctions que l'on souhaite protéger.

V.2 Construction de la matrice de risque

Les notions de danger, d'exposition, et de causalité seraient représentées sur un graphique à trois dimensions sur les axes x, y, z. Danger et exposition seraient par exemple gradés de 1 à 4 (pas de potentiel toxique ou d'exposition, potentiel toxique ou exposition faible, modéré, fort) selon un code couleur du vert au rouge. La causalité serait aussi gradée de 1 à 4 mais d'inconnue (couleur grise) à certaine (en rouge). La Figure 17 est un exemple de matrice proposée. Si le danger ou l'exposition n'est pas connu, la donnée ne serait pas renseignée (seulement 2 dimensions dans ce cas).

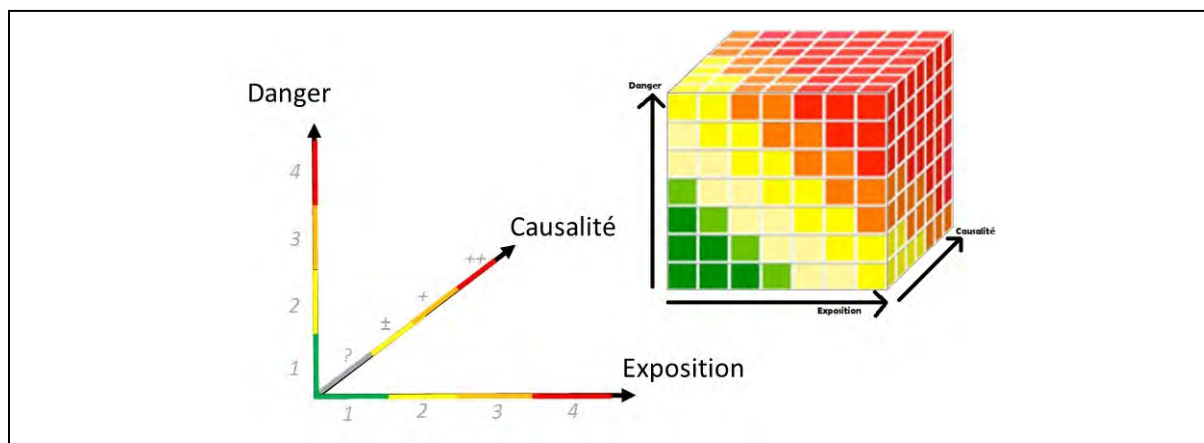


Figure 17 : Exemple de matrice intégrant les données de gravité des dangers et des expositions, cumulées à l'incertitude sur la causalité.

La gradation du risque dépend de la gravité du danger et de l'exposition. Il est donc nécessaire ici de définir d'une part, la gravité du danger en population humaine ou sur un écosystème, et d'autre part la gravité de l'exposition. **Pour ces deux dimensions, c'est la question de la recevabilité des données qui entre en jeu.**

Pour définir danger et exposition, toutes les études scientifiquement valables doivent être analysées. Ainsi, à ce stade, la sélection des données pertinentes ne devrait pas se faire selon des critères réglementaires (ex. de la cotation de Klimisch qui met systématiquement en avant les études respectant les lignes directrices de l'OCDE) ni selon des critères bibliométriques quantitatifs (ex. qui ne considérerait que les revues ayant les facteurs d'impact les plus forts, tels que, dans le domaine des risques chimiques, *Journal of the National Cancer Institute* (JNCI), *Proceeding of the National Academy of Science* (PNAS), ou encore *Environmental Health Perspectives* (EHP)). C'est le travail de l'expert que de sélectionner les études scientifiques pertinentes et de bonne qualité, sur la base de grilles de lecture existantes permettant d'évaluer finement les objectifs, les méthodes d'essai employées (modèles, niveaux de doses, contrôles, etc.), les méthodes analytiques utilisées pour la mesure, et les méthodes statistiques utilisées à des fins de comparaison entre groupes. Dépendant des experts, ce travail nécessite d'être collectif : on parle de pluralité de l'expertise.

V.2.1 Définir la gravité du danger

Comme évoqué dans ce rapport, la notion de gravité des dangers a déjà fait l'objet de critères opérationnels dans le cadre de l'article 57(f) de Reach. Par exemple, en santé humaine, pour qu'une substance soit considérée comme particulièrement préoccupante, l'Echa a proposé une série d'éléments à prendre en compte qui peuvent être retenus et adaptés pour catégoriser les dangers. Quatre séries d'éléments objectivables pourraient ainsi permettre de grader le danger dans la catégorie la plus sévère, telles que :

- un dysfonctionnement organique sérieux et permanent, transmissible, ou mortel ;
- des effets irréversibles ou retardés ;

- un seuil de toxicité très faible ;
- des relations dose-réponse non monotones (c'est le cas par exemple des perturbateurs endocriniens).

Il faut également noter que la question du danger doit être accompagnée de l'analyse des données relatives aux processus d'ADME des composés. En effet, le critère de gravité ne sera pas considéré identique si le composé est excrété rapidement, ou s'il persiste dans l'organisme étudié, ou bien si le métabolisme est détoxifiant ou toxifiant par exemple.

Dans ce même cadre, d'autres critères moins objectivables peuvent être mentionnés pour considérer le danger plutôt comme modéré : altération de la qualité de vie, impacts psychologiques et mentaux, impact social, coût et préoccupation généralisée (84).

Toujours dans le domaine de la santé humaine, il est aussi possible de se baser sur les indicateurs utilisés dans les estimations de charge de morbidité réalisées depuis les années 90 sous l'impulsion de l'OMS (concept de « global burden of disease » ou GBD) : la charge de morbidité est estimée, entre autres, avec les DALY par le nombre d'années vécues avec une incapacité, et l'incapacité est estimée à partir de coefficients variant entre 0 (bonne santé) et 1 (décès) (160,161). Les coefficients d'incapacité ont été mis à jour et publiés en 2015 (162).

Il n'existe pas à ce jour de critères de même type pour tenir compte des dangers en santé des écosystèmes. Néanmoins, il paraît intéressant de se baser sur les informations méthodologiques fournies dans le document guide de l'Efsa qui propose une approche utilisant les services écosystémiques pour rendre opérationnels les objectifs de protection de l'environnement, y compris le maintien de la biodiversité. L'approche propose d'identifier les services écosystémiques pertinents en fonction des unités spatio-temporelles. Ces services sont regroupés dans 4 catégories : approvisionnement (alimentation, ressources génétiques, eaux...), régulation (pollinisation, contrôle des envahisseurs, érosion...), soutien (cycle des nutriments, photosynthèse, habitat...) et services culturels (éducation, valeurs spirituelles, esthétique, conservation...), et sont considérées comme tout aussi importantes. L'approche se poursuit ensuite par l'identification des unités de prestation de service (notion de biodiversité), puis du niveau de protection à atteindre (101). L'Efsa s'est basée sur l'exploration du concept de service écosystémique qui avait été réalisée préalablement pour la Commission Européenne (liens entre biodiversité et services écosystémiques, cartographie et évaluation des écosystèmes et de leurs services, évaluation des services écosystémiques et importance de considérer tous les services écosystémiques et la biodiversité comme faisant partie d'un système interconnecté). Dans ce rapport, l'importance de la biodiversité est soulignée, tant pour sa valeur intrinsèque que pour la résilience et la stabilité de l'offre de services écosystémiques. Certaines espèces contribuent au fonctionnement de l'écosystème de manière unique et, par conséquent, leur disparition entraînera des changements détectables dans son fonctionnement. Certaines espèces, cependant, sont au moins partiellement substituables au fonctionnement de l'écosystème et leur perte peut être compensée par d'autres espèces (163). Enfin, l'expertise collective en cours de l'Inrae et l'Ifremer sur les pesticides et leurs impacts sur la biodiversité pourrait également apporter des éléments utiles pour objectiver les dangers dans ce domaine.

V.2.2 Définir la gravité des expositions

Lorsque l'on évalue les expositions d'une population, plusieurs paramètres sont à considérer ensemble. Idéalement, quand on dispose de ces données, c'est la prévalence de l'exposition et la quantité de la substance qui sont les paramètres à considérer. Le premier paramètre renseigne sur le nombre d'individus touchés et considère le caractère spatial de l'exposition. Le second paramètre, associé au danger, renseigne sur le risque. Si ces données ne sont pas connues avec précision, ce qui peut être le cas pour les produits chimiques, certains indicateurs dépendant des comportements des populations (comment vivent-elles ? comment se nourrissent-elles ? comment se déplacent-elles ? etc.) peuvent être utilisés, et associés aux caractéristiques des individus exposés (notion de sensibilité). Ainsi les indicateurs de production et d'usage peuvent se combiner aux données physicochimiques des composés (persistance par exemple) et à la présence de groupes d'individus considérés comme sensibles pour caractériser l'exposition comme « plus ou moins grave ». La question des usages paraît particulièrement importante

car ils peuvent refléter une réalité qui peut être différente des préconisations faites par les fabricants de produits. Cela a été montré pour les produits phytopharmaceutiques (164).

Dans ce contexte, on peut identifier 6 catégories de paramètres entrant dans la caractérisation de l'exposition :

- prévalence de l'exposition : quelle que soit l'ampleur du risque, plus le nombre d'individus concernés sera grand, et plus l'impact sera important ;
- données relatives aux populations : les populations considérées comme particulièrement sensibles, telles que par exemple, en santé humaine, les femmes enceintes (protection des fœtus), mais également les populations vulnérables, d'un point de vue génétique ou socio-économique, sont à considérer ;
- données de mesures : lorsqu'elles sont disponibles, dans les compartiments de l'environnement ou directement dans les individus, elles donnent une indication sur la quantité ;
- données de vente : à l'instar de la réglementation Reach, qui renforce ses exigences pour les substances chimiques à fort volume de production (substances « HPV » pour *high production volume*), les données de vente de produits phytopharmaceutiques ou de substances actives peuvent apporter des éléments pertinents. Ces données sont aujourd'hui répertoriées dans les bases de données ouvertes du gouvernement français (voir <https://www.data.gouv.fr/>) ;
- données d'usage : les données de vente peuvent être combinées aux données d'usage : mode et fréquence d'application, dissémination, etc. obtenues auprès de l'index phytosanitaire et des coopératives agricoles pour refléter au mieux les transferts d'un compartiment à l'autre et la possibilité d'un contact entre des populations et un agent chimique ;
- données physico-chimiques : a minima pour les indicateurs de persistance ou de bioaccumulation, des critères sont déjà établis selon les demi-vies de dégradation dans les eaux, les sédiments et les sols et selon le facteur de bioconcentration (voir par exemple l'annexe XIII du règlement Reach).

En plus de ces catégories, la temporalité a une importance majeure : les usages et les modes ou fréquence d'application peuvent évoluer au cours du temps et cela aura une influence sur les expositions des individus. Les tendances temporelles apportent donc des éléments complémentaires à prendre en compte⁶⁵.

V.2.3 Définir la certitude sur la causalité

V.2.3.1 La causalité pour la quantification du risque

La notion de causalité est importante lorsqu'on définit le risque comme avéré, probable ou possible. Les critères utilisés par les institutions sanitaires dans le domaine de l'évaluation des dangers sont ici assez universels. Ils peuvent donc être repris dans leur version la plus récente qui considère les données mécanistiques dans leur ensemble. Outre les critères bien connus de Bradford-Hill, les critères du CIRC, bien qu'ils ne soient déclinés que pour les composés cancérigènes, sont les plus complets à ce jour (voir chapitre IV.3.2.). Ils sont relativement simplement transposables à d'autres types d'effets, et peuvent également se déployer pour la santé des écosystèmes en plus de la santé humaine. Dans ce cadre, **c'est donc la diversification des données qui entre en jeu.**

Chaque type de données doit être analysé, qu'elles soient basées sur l'observation (exemple de l'épidémiologie, de la phytopharmacovigilance, ...) ou sur les modèles d'études (toxicologie et écotoxicologie par exemple). Dans ce contexte de modèles, vu les constats relatifs aux manques

⁶⁵ Dans le cas des additifs alimentaires, les évolutions dans les usages modifiant les expositions sont prises en compte dans la révision des doses maximales d'utilisation autorisées. C'est le cas par exemple du groupe des glutamates, pour lequel l'Efsa a fixé une DJA de 30 mg /kg pc/j pour les six additifs de ce groupe et a recommandé de revoir à la baisse les doses maximales autorisées pour certaines catégories de denrées à l'origine de dépassement cette nouvelle DJA pour certains groupes de populations (165). Un nouvel appel à données clos en janvier 2020 visait à recueillir des données complémentaires pour une évaluation plus fine des expositions, incluant les sources d'aliments contenant naturellement l'acide glutamique ou ses sels. https://ec.europa.eu/food/system/files/2019-04/fs_food-improvement-e620-625_glutamates_201904113_e422_data.pdf

réglementaires, il paraît nécessaire de tenir compte de tous types de modèles, qu'ils soient ou non standardisés et qu'ils aient, ou non, obtenu une reconnaissance mutuelle dans le cadre de la réglementation (ex. des lignes directrices de l'OCDE). La convergence des résultats sur plusieurs modèles serait à prendre en compte. Intégrer les données de biologies des systèmes, les AOP et les lectures croisées et le QSAR est aussi utile dans ce contexte. A titre d'exemple, le bisphénol F est une molécule qui présente un encombrement stérique moins important que le bisphénol A, récemment caractérisé de perturbateur endocrinien. Ce plus petit encombrement serait donc à même de permettre au bisphénol F d'interagir avec les mêmes cibles que le bisphénol A (sans préjuger d'un potentiel effet agoniste ou antagoniste plus important). Plusieurs études comparatives effectuées sur plusieurs types de modèles révèlent dès à présent des similarités en termes de toxicités entre ces deux molécules légitimant une plus grande considération dans la prise en compte d'approches *in silico* de toxicologie comparative (166–168).

Il faut noter toutefois deux points de vigilance non négligeables :

- le déclenchement d'une clause de sauvegarde se fait en situation d'incertitude dans un contexte où l'Etat a considéré qu'il n'était pas raisonnable d'attendre de nouvelles données sans prendre de décision de restriction préalable : il n'est donc pas souhaitable de vouloir rassembler un très grand nombre de données convergentes et sur de très nombreux modèles avant de décider de manière temporaire ;
- le manque d'informations précises publiées dans les études scientifiques (précision sur les protocoles, les mesures, les conditions de vie des modèles, etc.) empêche souvent une bonne reproductibilité des résultats, ce qui ne permet pas de conclure aussi simplement qu'on le souhaiterait à cette question de la causalité.

Ces éléments ne doivent pas être toujours considérés comme une raison de reporter la décision, « en attente de données supplémentaires ».

V.2.3.2 La causalité pour l'imputation du risque

Une fois la causalité établie en termes scientifiques, reste encore à déterminer une causalité juridique, tout aussi complexe à appréhender.

Du point de vue du droit, en effet, même si les scientifiques sont parfois en mesure de dire que l'exposition à telle substance est la cause directe et certaine de telle pathologie, il faut néanmoins s'assurer qu'aucun autre élément n'est venu s'interposer dans la chaîne d'éléments factuels qui se sont déroulés entre l'exposition et l'apparition de la pathologie. Autrement dit, il faut que le lien entre exposition et pathologie n'ait pas été rompu par une intervention extérieure. Par exemple, si l'on sait avec certitude que le saturnisme résulte d'une exposition au plomb même minime, on peine, en revanche, à toujours considérer qu'un cancer de la plèvre est *juridiquement* causé par une exposition à l'amiante. Le salarié qui demande la reconnaissance de cette pathologie en maladie professionnelle se voit, à cet égard, souvent opposé par son employeur le fait qu'il a lui-même participé à la construction de sa pathologie du fait, par exemple, de sa consommation tabagique.

Au-delà de la question de l'aggravation par la victime elle-même de son propre dommage, le fait d'un tiers peut encore rompre ou altérer le lien de causalité juridique entre exposition à un produit chimique et développement d'une pathologie. C'est le cas précisément quand les autorités administratives tardent à réglementer l'usage de ce produit. Si l'industriel qui le met sur le marché est, en droit, le premier responsable des dommages causés par le produit, l'inaction ou le retard de l'État à en contrôler l'usage participent aussi à la réalisation du risque. Si l'on considère qu'en réglementant trop tardivement ou insuffisamment les conditions d'usage d'un produit chimique, l'autorité administrative contribue à aggraver les dangers liés à l'exposition au produit, son inaction est donc une des causes des pathologies imputables au produit dont l'usage est insuffisamment encadré.

Certes, sans la production du produit par l'industriel, aucune exposition au risque ne peut s'être réalisée, mais une fois sur le marché, l'exposition peut devenir encore plus risquée du fait de son encadrement insuffisant, ou ne pas être diminuée alors qu'une réglementation appropriée l'aurait permis. Dès lors, industriel et autorité administrative concourent, ensemble, à la réalisation d'un même dommage. Reste

alors à déterminer dans quelle proportion. Là encore, cette question est complexe. Dans quelles mesures respectives la réalisation du risque peut-elle être reliée aux « activités exposantes » elles-mêmes, à l'absence (ou l'insuffisance) de réglementation étatique les encadrant, ou aux prédispositions de la victime. Dans l'affaire du Médiateur, par exemple, le Conseil d'État a tranché dans le sens d'un partage de responsabilité pour les dommages causés aux patients exposés au risque à hauteur de 70% pour les laboratoires Servier et de 30 % pour l'État (au titre de la carence de l'agence dans sa mission de pharmacovigilance). La détermination de ce rapport de causalité est susceptible de varier en fonction de chaque risque, de l'étendue de l'inaction administrative, des informations dont elle avait connaissance, ainsi que du comportement du producteur du risque.

Au final, la décision de l'État de réglementer l'usage d'une substance dangereuse doit donc aussi prendre en compte sa propre capacité à agir sur la réalisation du risque (autrement que par la seule interdiction).

V.3 Conclusion sur la matrice de risque

La combinaison des critères de danger, d'exposition et de causalité pourrait se faire selon la logique du CIRC lorsqu'il combine les lignes de preuves établies pour classer des agents comme cancérigènes avérés, probables ou possibles, telle que mentionné dans la Figure 18. Le risque serait qualifié de « avéré » lorsque la couleur serait rouge, « probable » lorsque la couleur serait orange et « possible », lorsque la couleur serait jaune.

Danger/ Exposition	1	2	3	4
1	Causalité inconnue	Causalité inconnue	Causalité inconnue	Causalité inconnue
	Causalité ±	Causalité ±	Causalité ±	Causalité ±
	Causalité +	Causalité +	Causalité +	Causalité +
	Causalité ++	Causalité ++	Causalité ++	Causalité ++
2	Causalité inconnue	Causalité inconnue	Causalité inconnue	Causalité inconnue
	Causalité ±	Causalité ±	Causalité ±	Causalité ±
	Causalité +	Causalité +	Causalité +	Causalité +
	Causalité ++	Causalité ++	Causalité ++	Causalité ++
3	Causalité inconnue	Causalité inconnue	Causalité inconnue	Causalité inconnue
	Causalité ±	Causalité ±	Causalité ±	Causalité ±
	Causalité +	Causalité +	Causalité +	Causalité +
	Causalité ++	Causalité ++	Causalité ++	Causalité ++
4	Causalité inconnue	Causalité inconnue	Causalité inconnue	Causalité inconnue
	Causalité ±	Causalité ±	Causalité ±	Causalité ±
	Causalité +	Causalité +	Causalité +	Causalité +
	Causalité ++	Causalité ++	Causalité ++	Causalité ++

Figure 18 : Combinaison des paramètres de danger, d'exposition et de causalité dans une matrice à trois dimensions pour l'aide à la décision en situation d'incertitude, conduisant à proposer des actions de réduction des risques pouvant aller jusqu'à une clause de sauvegarde.

Ces qualifications du risque pourraient entraîner la mise en œuvre d'actions plus ou moins contraignantes. Ainsi les décisions pourraient être de différents ordres en fonction de la couleur finalement obtenue :

- Rouge : il s'agirait des pires cas où une clause de sauvegarde serait nécessaire : interdiction temporaire des produits le temps de mobiliser des actions de recherche et d'accroître les connaissances manquantes
- Orange : il s'agirait de cas intermédiaires où il serait nécessaire de prévoir des mécanismes de protection de la santé humaine ou environnementale, par exemple en restreignant les usages, en incluant des précautions particulières, etc.
- Jaune : il s'agirait de cas où un mécanisme de réduction des risques ne serait pas impérativement nécessaire, mais qui imposerait tout de même une surveillance particulière de la situation avec une demande de données auprès des différents acteurs (industriels, agriculteurs, associations, scientifiques, etc.).
- Vert : il s'agirait des cas où les mécanismes de protection ne seraient pas nécessairement utiles, tant que de nouvelles données ne reviendraient pas mettre en cause cette catégorisation.

A noter qu'il ne peut pas y avoir, pour les produits phytopharmaceutiques, une absence totale de données d'exposition dans la mesure où des paramètres simplifiés tels que volume de vente, les préconisations d'emploi, mode d'application ou les propriétés physico-chimiques peuvent être employés à la place de la prévalence et de la mesure. Les données d'entrée seront seulement moins fiables, conduisant donc à une « causalité » moindre. Ceci est en accord avec la méthodologie d'analyse du poids des preuves du CIRC, dans laquelle on peut lire « les monographies identifient les agents cancérigènes même si les risques apparaissent comme faibles par rapport à l'exposition, car celle-ci, même à faibles niveaux, peut être répandue, et parce que les niveaux d'exposition sont souvent inconnus ou peu documentés » (111). Il en est de même avec les données de danger, dans la mesure où la substance active est autorisée. Dans ce dernier cas, il peut néanmoins y avoir des réels manques qui sont liés aux exigences réglementaires qui ne couvrent pas l'ensemble des effets possibles. Dans ce contexte, il est nécessaire d'être vigilants en proposant par exemple d'être plus conservateur dans le choix de la catégorie. Plus généralement, si aucune donnée n'existe pour les dangers et pour les expositions, aucune conclusion ne pourrait être apportée.

Par ailleurs, dans la matrice, lorsque le risque est considéré comme important (voir danger grave et exposition grave), c'est de la responsabilité du pouvoir public d'enclencher une clause de sauvegarde ou un mécanisme de réduction des risques même si la causalité n'est pas établie.

Enfin, notons que la description d'une situation donnée dans l'une ou l'autre des « catégories » proposées n'est pas immuable dans le temps car elle dépend avant tout de l'avancée des connaissances fournies par la science. Une substance dont le risque serait considéré comme « possible », avec donc une absence de causalité, associé par exemple à un danger faible mais peu étudié (2) et une exposition importante (4) peut donc basculer dans une autre catégorie, telle que « risque certain » avec danger faible et une exposition importante, et même, « risque certain » avec un danger modéré (nouvelles données produites) et une exposition toujours importante, qui conduirait dans ce cas à proposer un mécanisme de réduction des risques pour protéger la santé humaine ou celle de l'environnement. Le suivi régulier apparaît donc nécessaire et pourra conduire à faire ou défaire les catégories, un jour arrêtées.

De même, il faut garder à l'esprit qu'il ne peut y avoir une réponse simple et unique aux questions de risque chimique lorsque les incertitudes sont nombreuses. La matrice proposée peut être utile pour le décideur mais ne peut se substituer totalement aux échanges entre les différentes parties. La catégorisation des paramètres est également sujette à l'appréciation des experts (analyse, jugement) et peut conduire à des conclusions différentes en fonction des personnes et disciplines impliquées. Par ailleurs, les paramètres de danger, d'exposition et de causalité sont représentés dans la matrice comme des relations linéaires et chaque dimension a une amplitude similaire, ce qui peut ne pas être représentatif

de tous les cas de figures. On peut dans certains cumuler des informations précises quantitatives à des informations imprécises qualitatives et souhaiter donner plus de poids au premier qu'au second. Ces éléments sont difficiles à représenter dans une matrice cubique.

Enfin, rappelons que dans le cas des produits phytopharmaceutiques, en 2021, sur 304 substances actives référencées dans la base de données « Agritox », 4 % sont clairement connues pour être reprotoxiques (CLP catégorie 1B « probable ») et 24 % sont classées CMR en catégorie 2 (donc cancérigène ou reprotoxique possible). Ces classifications sont le signe apparent d'un manque de données. Pratiquement les deux tiers sont par ailleurs classés « très toxiques pour les organismes aquatiques ». Il n'existe pas de classification « neurotoxique » bien identifiée aujourd'hui mais combien de ces molécules pourraient également être considérées dans ce cadre ? Bien que les expositions objectivées des êtres humains soient faibles en termes de quantité, ces éléments sont importants à prendre en considération pour tendre à les utiliser de manière très encadrée et limitée au strict nécessaire, en privilégiant par exemple des pratiques agricoles adaptées à leur réduction d'usage.

VI.Recommandations

VI.1 Utilisation d'une matrice de risques à 3 dimensions

L'emploi d'une matrice de risque telle que construite par le groupe de travail permet de rendre plus opérationnels les critères à utiliser pour aider à la décision en situation d'incertitude. Cette matrice, décrite dans le chapitre précédent (voir V. page 86), pourrait servir de base de discussion avec les institutions de sécurité sanitaires concernées. Il s'agirait ainsi de la considérer comme un outil de travail qui serait éprouvé dans des situations diverses choisies pour l'ampleur de leur incertitude.

Recommandation n°1 : Utiliser une matrice de risque à trois dimensions (danger, risque, causalité) pour déclencher d'éventuels mécanismes de protection de la santé des populations et des écosystèmes.

A titre d'exemple, un essai d'utilisation de la matrice a été réalisé à partir de la reconstruction historique de trois exemples, à savoir les néonicotinoïdes, le glyphosate, et les SDHi (Annexe 9). Il faut noter que l'analyse de ces trois seuls exemples porte sur des cas différents : une classe de fongicides actifs sur une même cible pour les SDHi, un groupe d'insecticides appartenant à une même famille chimique pour les néonicotinoïdes, et une substance active seule pour le glyphosate. Cette variation de typologie illustre l'adaptabilité de cette matrice tout en gardant à l'esprit que l'interprétation et la communication des résultats obtenus devront être contextualisées. Ce travail mériterait d'être approfondi avec les acteurs institutionnels tels que l'Anses, l'Inrae ou encore Santé Publique France.

L'utilisation de cette matrice nécessiterait néanmoins d'adapter certaines échelles de gravité du danger déjà existantes, telle que celle employée dans la construction des DALY de l'OMS (incapacité estimée à partir de coefficient variant entre 0 et 1) (160–162) qui pourrait être réétalonnée en ne tenant compte que du risque chimique.

D'autre part, il semble également nécessaire de générer plus d'informations exploitables sur les expositions des populations et des écosystèmes. Cela peut passer par une mise à disposition plus systématique des données d'usages de bonne qualité, tout comme une meilleure connaissance des données de concentrations dans les milieux et les organismes biologiques.

Ainsi, le besoin de contextualiser l'usage de cette matrice a conduit les experts à l'accompagner d'un certain nombre de recommandations d'ordre plus générales, qui touchent divers publics. Ces recommandations sont présentées à la suite.

VI.2 Complémentarité des sciences académique et réglementaire

L'organisation des dispositifs post-AMM (pharmacovigilance, PPV, toxicovigilance) est un exemple à prendre en compte pour organiser une veille scientifique (éco)toxicologique plus efficace.

Recommandation n°2 : Structurer, organiser et systématiser la veille scientifique.

Les dispositifs de vigilance sont des systèmes de veille sanitaire qui fonctionnent sur la base de mises en réseau de différents acteurs. La toxicovigilance et la pharmacovigilance sont destinées à faire remonter des signaux sur des effets indésirables en lien avec les produits chimiques ou les médicaments. Dans le cas de la PPV, les signaux peuvent aussi concerner des expositions nouvellement étudiées, des dépassements fréquents de normes, ou encore des études épidémiologiques nouvellement publiées (tel que l'exemple du soufre). Ces réseaux mis en place rassemblent de nombreux acteurs. Un réseau complémentaire pourrait être organisé et systématisé afin de faire remonter des informations sur les

nouvelles études scientifiques (éco)toxicologiques et épidémiologiques publiées : synthèse des nouvelles données par exemple, comme cela est déjà réalisé sur certains sujets tel que l'air intérieur (exemple du réseau RSEIN⁶⁶) ou plus généralement la santé, l'environnement, le travail (voir le bulletin de veille scientifique de l'Anses⁶⁷). Une telle veille pourrait être systématisée et publiée annuellement sur des sujets considérés comme prioritaires pour les substances actives de produits phytopharmaceutiques : d'une part, il pourrait s'agir des dangers peu couverts par la réglementation ou récemment émergents (les constats relatifs aux manques réglementaires témoignent de la nécessité d'opérer une veille active et régulière sur les données publiées de la science académique) : i) Effets néfastes peu couverts par la réglementation, tels que les effets neurologiques et plus spécifiquement neurodéveloppementaux ou les effets pro-métastatiques présentés dans ce rapport ; ii) Mécanismes considérés comme vitaux mais néanmoins peu évoqués dans la réglementation, tels que l'épigénicité, la mitotoxicité et certains mécanismes de perturbation endocrinienne (en lien avec le métabolisme, les systèmes neurologique ou immunitaire par exemple). D'autres pourraient être évoqués à l'avenir.

Ce réseau pourrait être piloté et organisé par des acteurs dont on connaîtrait les conflits d'intérêts, tels que le ministère en charge de l'environnement, qui œuvre déjà beaucoup dans le domaine des perturbateurs endocriniens ou des mélanges de substances chimiques, en y associant la cnDAspe et l'Anses qui dispose déjà des outils utiles à la mise en œuvre de cette veille. Par exemple, les fiches de phytopharmacovigilance présentées par substance active, et qui présentent déjà l'ensemble des données que l'agence recueille auprès des dispositifs de surveillance et de vigilance partenaires, pourraient disposer d'un complément sur la veille scientifique (éco)toxicologique⁶⁸.

Ce réseau pourrait aussi reposer sur une articulation avec les autres agences sanitaires (comme SPF), et avec les organismes de recherche (Inserm, Inrae, CNRS...) et le réseau de chercheurs qu'ils représentent dans le domaine, tel que cela a été encore récemment questionné (169). Il serait également intéressant de prendre en compte, sous réserve des précautions liés à la qualité variée de ces analyses, les apports des travaux et recueils d'expériences menés par la société civile, qui réalise en partie ces veilles. En effet, il s'agirait de favoriser et de prendre en compte les expériences multiples portées par les acteurs associatifs ou d'autres organisations⁶⁹. Cette contribution peut être prise en considération de deux manières. Elle peut d'abord apporter des données et par là contribuer aux travaux visant à réduire des incertitudes concernant les dangers, les expositions ou les causalités, alimentant ainsi la matrice proposée plus haut. Bien que des limites méthodologiques puissent contraindre l'utilisation de ces données, cette science participative est régulièrement mise en avant pour appuyer les démarches de recherche, par exemple sur la biodiversité (recensement d'espèces et localisation d'individus) mais aussi sur la santé avec par exemple les associations de victimes de pesticides. Ce n'est donc pas en tant que citoyens profanes que ces personnes ou organisations sont entendues – elles ont souvent des liens étroits avec des chercheurs – mais « en tant qu'ils ont, du fait de leur situation, une certaine expérience, un certain rapport, même en l'absence de savoir ordonné, avec la chose qui doit être expertisée » (7). Certaines associations sont d'ailleurs agréées par des ministères et reconnues d'intérêt général, ce qui peut être pris comme un premier critère de reconnaissance.

Il est même envisageable d'adosser l'expertise réalisée par ces organismes à la matrice proposée plus haut, en ajoutant pour chaque substance étudiée l'intérêt que lui porte ces organisations ou, plus certainement,

⁶⁶ Le réseau RSEIN piloté par l'INERIS en lien avec l'Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur rassemble des scientifiques français chercheurs, ingénieurs, médecins, consultants en santé environnementale de différents instituts publics, laboratoires de recherche, hôpitaux, sociétés d'étude et de conseils et associations. Ses activités sont financées par le ministère de l'environnement et l'agence de l'environnement et de la maîtrise de l'énergie. Le réseau publie un bulletin Info Santé Environnement Intérieur environ 3 fois par an et qui rassemble des synthèses de travaux scientifiques récents menés sur le thème de l'environnement intérieur. Les publications scientifiques sont recueillies par un processus de veille scientifique et analysées par les experts du réseau RSEIN.

⁶⁷ Le bulletin de veille scientifique présente régulièrement l'actualité scientifique, telle que perçue par les chercheurs qui signent les notes de lecture. Celles-ci traitent de sujets variés, dans le domaine de la santé, environnement, travail.

⁶⁸ <https://www.anses.fr/fr/content/fiches-de-phytopharmacovigilance-ppv>

⁶⁹ Sous le terme d'épidémiologie populaire, on désigne le recueil de données issues de l'expérience des individus confrontés à certaines situations, par exemple en milieu professionnel ou par rapport à leur lieu de résidence. Pris dans une visée militante, il s'agit du processus par lequel « des groupes de profanes [...] se réunissent, s'appuient sur des concepts et des instruments scientifiques, et font appel à des chercheurs professionnels pour produire des connaissances sur les effets des substances toxiques sur la santé », ceci dans un but de dénonciation des limites des connaissances et des réglementations existantes (170).

le niveau de risque que représente une substance particulière du point de vue de la société civile. Cela peut être particulièrement utile lorsque la qualification du risque proposée par la matrice est de niveau 2 ou 3 (jaune ou orange) : l'apport des expertises extra-académiques peuvent donner des éléments supplémentaires et permettre d'affiner les arbitrages entre les différentes incertitudes conduisant à ce choix de qualification du risque, à l'instar des autres questions (par exemple : économiques et technologiques, voir page 87) qui interviennent dans la décision.

Recommandation n°3 : Renforcer les financements de la recherche et les expertises publiques sur les thématiques peu couvertes par la réglementation.

D'une manière générale, sur la question de l'évaluation des risques chimiques, les études et expertises réalisées ont souvent tendance à mettre en avant les composés à caractère CMR, voire même plus spécifiquement à considérer les effets cancérigènes génotoxiques comme les plus alarmants, d'abord parce que le cancer est une maladie multifactorielle qui a beaucoup progressé au cours des dernières décennies, et aussi parce que les hypothèses formulées depuis les années 70 conduisent à considérer en gestion les composés génotoxiques comme n'ayant pas de seuil de toxicité.

Pour autant, d'abord parce que les cancérigènes ne sont pas tous des génotoxiques ou des mutagènes, les instruments de financement de la recherche en santé environnement doivent continuer à prendre en compte les autres mécanismes de la cancérogenèse (épigénicité, effets pro-métastatiques, etc.) ; ensuite parce que les cancers ne sont pas les seules pathologies représentant l'enjeu de santé publique environnementale actuel, ces mêmes instruments de financement devraient donner plus de poids à la recherche en neurotoxicologie, pathologies métaboliques et en écotoxicologie. Les connaissances mécanistiques dans l'ensemble des domaines apportent des éléments qui peuvent permettre de comprendre un certain nombre de liens entre toxicologie et épidémiologie, entre santé humaine, santé animale et écotoxicologie. On peut citer par exemple les connaissances sur le glyphosate et les effets sur le microbiote : si certains gènes ne sont pas présents chez les mammifères, l'être humain est en symbiose avec les bactéries intestinales. Une étude récente a ainsi montré que le glyphosate inhibe la voie métabolique du shikimate (similaire à celle ciblée chez les adventices), du microbiome intestinal du rat avec une perturbation de sa composition (171). Ce type de perturbation est aussi relevé chez les abeilles (172) et conduit à une sensibilisation de certaines populations à certaines infections.

Recommandation n°4 : Améliorer la précision méthodologique des données publiées dans la littérature scientifique pour une meilleure reproductibilité.

Aujourd'hui, s'il est de plus en plus fréquent de déposer les résultats bruts associés aux études scientifiques publiées, et si l'ouverture de ces données de la science se réfléchit pour permettre de générer de nouvelles hypothèses par les chercheurs⁷⁰, cela ne semble pas suffire et il existe toujours un déficit de reproductibilité. Ce déficit peut en partie être lié à des imprécisions dans la description des méthodologies employées par les chercheurs.

Préciser, lors de la publication des résultats de la recherche, les informations méthodologiques nécessaires à la reproductibilité des expérimentations est un préalable pour apporter la pluralité recherchée en situation d'incertitude, à la fois pour l'évaluateur de risque, et pour le juge. Il s'agirait donc

⁷⁰ S.G. Verhulst, A.J. Zahuranec, A. Young. Comment la science ouverte peut s'inspirer du libre accès aux données publiques. The conversation. Mars 2021. <https://theconversation.com/comment-la-science-ouverte-peut-sinspirer-du-libre-acces-aux-donnees-publiques-157091> ; Ouvrir la Science. Un historique du libre accès aux publications et aux données. 2019. <https://www.ouvrirlascience.fr/un-historique-du-libre-acces-aux-publications-scientifiques-et-aux-donnees/>

de réfléchir à une liste minimale des informations nécessaires à publier dans les études (éco)toxicologiques, qui inclurait, entre autres :

- l'heure des traitements réalisés : la chronobiologie nous montre que les effets produits par des expositions peuvent être dépendant du moment de la journée et réciproquement un toxique peut induire un dérèglement du rythme circadien avec des conséquences sur la santé (173) ;
- le type de pièce et son niveau de ventilation, en sus des conditions de température, d'humidité et de luminosité : l'influence de la température et de l'humidité a déjà été étudiée spécifiquement sur la toxicité ou l'écotoxicité de certains produits phytopharmaceutiques (174,175). D'une manière générale on peut estimer que l'ensemble des conditions physiques dans lesquelles les expérimentations se déroulent doivent être précisées ;
- les délais entre l'exposition et la mesure de l'effet : par exemple, en écotoxicologie, les études portant sur la mesure des effets des PPP sont trop souvent décorréliées de celles portant sur la dynamique de ces composés dans les milieux. De fait, les intervalles de temps durant lesquels les effets sont mesurés sont très variables et peuvent être peu pertinents au regard de l'exposition réelle des organismes ;
- l'origine des modèles, la nature des solvants, des milieux et des sérums employés : dans le cadre des expérimentations menées à l'aide de modèles *in vivo*, il est important de préciser l'origine des animaux (souche, génotype, genre, âge ou stade larvaire... et de l'alimentation) et *in vitro*, l'origine des lignées cellulaires (avec le nombre de passages, les tests négatifs pour la recherche de mycoplasmes, le temps de doublement...). En outre, le rôle des solvants est essentiel puisque la quasi-totalité des PPP sont hydrophobes, et peut grandement influencer les résultats des expériences menées (il convient de préciser la provenance, la nature et la concentration de ceux-ci). De même, dans le cadre de cultures cellulaires, les références des milieux et des sérums (notamment les références des lots) sont des paramètres essentiels à maintenir constants tout au long d'une expérimentation ;
- la nature des matériaux utilisés en contacts des modèles expérimentaux : les matériaux employés en (éco)toxicologie sont rarement des matériaux inertes. Ce constat a été largement mis en évidence avec les perturbateurs endocriniens et les plastiques depuis les premières découvertes (176,177).
- Les expérimentateurs / expérimentatrices : des modifications de ce paramètre inhérent par exemple au fonctionnement des animaleries peuvent être à même d'influencer la nature des données récoltées.

La connaissance précise des paramètres méthodologiques qui peuvent influencer les résultats, les analyses comparatives qui pourraient en découler, permettraient par la suite de proposer des « lignes directrices » pour la recherche académique dans un but d'expertise (amélioration de la reproductibilité pour la pluralité des études), sans pour autant porter atteinte à la créativité de la recherche (financements dédiés par exemple).

Recommandation n°5 : Raccourcir les délais de mise en œuvre de la clause de sauvegarde lorsque l'incertitude a été identifiée.

La décision publique ne peut pas être basée sur la certitude mais sur la convergence d'informations venant d'un minimum d'éléments (modèles, expériences, qualité, diversité) : on parle de faisceaux d'indices. Ces questions nécessitent de connaître le degré d'incertitude et donc de parvenir à le formaliser comme cela peut déjà se faire dans certains secteurs d'expertise (105,106), sans mettre en œuvre pour autant une analyse complexe et chronophage qui repousserait la décision sans cesse. Il est nécessaire de préciser ici que la clause de sauvegarde est justement mobilisable dans cette situation d'incertitude et qu'il n'est pas attendu au moment de cette décision, que le fondement des préoccupations sanitaires soit justifié (voir la façon dont l'incertitude est appréhendée dans la jurisprudence). Une attente déraisonnable nierait donc l'existence même du principe de précaution.

Quand bien même la reproductibilité pourrait être améliorée par la mise en œuvre de la recommandation précédente, il est aussi intéressant de remarquer que l'interprétation des résultats des études (éco)toxicologiques, i.e. positifs ou négatifs, peut parfois souffrir de l'exigence de tout quantifier par des données statistiques très fournies. Des études présentant des tendances positives peuvent donc être qualifiées de négatives si le seuil de significativité statistique n'est pas atteint, compte tenu du nombre possiblement limité des données disponibles. La qualification de la direction et de l'ampleur des effets d'un point de vue strictement biologique importe, et pourrait donc apporter des éléments complémentaires en faveur d'une préoccupation pour la santé humaine ou l'environnement, ou le cas échéant en la relativisant (178)

S'il n'est pas possible de fixer un nombre d'études nécessaires au déclenchement de la clause de sauvegarde – il est simplement question de pluralité ici, ni un délai précis de réactivité de la part des autorités, l'examen des données, l'utilisation de la matrice, la prise en compte du contexte socio-économique, et la décision, doivent se tenir dans un délai raisonnable, qui ne peut être calé sur les procédures d'autorisation et de réapprobation des substances actives (jusqu'à 15 ans). Ce délai raisonnable pourrait être amélioré grâce à la systématisation de la veille scientifique (voir recommandation n°2).

VI.3 Contribution de l'ensemble des acteurs au débat public sur les risques chimiques

Pour une communication réussie, l'ensemble des parties prenantes, y compris les citoyens, devraient pouvoir contribuer au débat. On peut à nouveau s'aider ici des pistes de recommandations publiées par France Stratégie en 2018, et plus particulièrement celles permettant de rendre plus lisibles les expertises, leurs productions, et leurs usages, et de rapprocher les cultures des différents acteurs (7).

Recommandation n°6 : rendre les expertises plus accessibles pour tous, par la médiation scientifique.

L'expertise sur les risques en santé environnement bénéficie déjà depuis la mise en œuvre de la loi de sécurité sanitaire et la montée en compétence des agences sanitaires, de méthodologies cadrées, explicites et transparentes. Les rapports sont publiés sur les sites internet des agences en accès libres, et dans leur intégralité, ce qui permet en théorie à tout un chacun d'y avoir accès.

Mais quelle seraient, dans ce cas, les caractéristiques d'une communication réussie sur l'incertitude ? Plusieurs pistes peuvent être mentionnées :

- un message décliné en fonction de l'auditoire visé :
 - pour les citoyens « raisonnablement attentifs et avisés » ;
 - pour les journalistes formés à l'épistémologie, à certains éléments mécanistiques (e.g. la perturbation endocrinienne) et connaisseurs de la sociologie des milieux de la recherche et de l'expertise ;
 - pour les conseillers techniques des pouvoirs publics ;
 - pour les juges formés et/ou sensibilisés aux questions de santé environnementales.
- une forme d'humilité dans la présentation et l'usage des connaissances, qui rappelle que la science ne produit pas de vérités universelles, mais qu'elle est une pratique, « une science en train de se faire ou en devenir » (179,180) ;
- une schématisation accessible et intelligible du rendu des données de la science, en évitant les confusions entre le danger et le risque (bien que ceux-ci soient intimement liés), entre les associations statistiques et la causalité, en explicitant précisément les méthodologies employées et les sources utilisées, en rendant les messages clairs bien que non simplifiés (la transparence ne suffit pas, la lisibilité est nécessaire).

Ainsi les institutions œuvrant dans le domaine de l'expertise sur les risques sanitaires et environnementaux se doivent de renforcer leurs actions de médiation scientifique au sujet des produits phytopharmaceutiques, permettant de rendre accessibles les savoirs complexes qui constituent leurs rapports d'évaluation des risques. Cela pourrait être réalisé sur le même modèle que les infographies déjà proposées dans différents domaines (alimentation, environnement intérieur, etc.)⁷¹ ou de formats médias mais en prenant soin d'y associer des éléments de langage précisant les méthodologies employées, et de décliner les messages en fonction des acteurs : journalistes, juges, citoyens par exemple.

Cette recommandation doit également s'accompagner de la sensibilisation de l'ensemble des acteurs.

Recommandation n°7 : sensibiliser les juges à la spécificité des contentieux sanitaires et environnementaux.

Les exemples mentionnés dans ce rapport attestent de la grande variabilité des réponses susceptibles d'être apportées par le juge devant une situation d'incertitude quant aux risques pour la santé ou l'environnement représenté par l'utilisation de produits phytopharmaceutiques et de la difficulté pour identifier les situations précises dans lesquelles ces décisions peuvent légalement être envisagées.

Les arrêts *Bayer* et *Blaise* précisaient que « dans le cadre du réexamen de l'approbation d'une substance active, la conclusion qu'il n'est plus satisfait aux critères d'approbation prévus à l'article 4 du règlement n°1107/2009 peut être fondée sur toute nouvelle connaissance, pour autant qu'elle est scientifique ou technique, peu importe la source ou le document dont elle est issue ». Pour autant, les règles de la science doivent s'imposer, et le juge devrait pouvoir être sensibilisé à ces règles, informant par exemple de la qualité des données (principe des publications dans des journaux à comité de lecture par exemple), tout comme à la façon dont l'incertitude peut être appréhendée puisqu'il s'agit là d'une spécificité des contentieux sanitaires et environnementaux.

Par ailleurs, il serait intéressant, en s'aidant du retour d'expérience des pôles de santé publique, de créer des juridictions spécialisées sur ces questions de santé environnementale. Cette structuration permettrait de mieux cibler les actions de sensibilisation à mettre en œuvre, mais elle devrait être associée à des règles précises pour ne pas faire obstacle à la nécessaire impartialité de la justice.

Recommandation n°8 : Rapprocher les cultures des différents acteurs impliqués dans le domaine des risques chimiques en adaptant leur formation.

Cette recommandation peut se décliner en fonction des acteurs : chercheurs, journalistes et responsables politiques et administratifs.

8.1. Pour les chercheurs : une formation à la parole publique et au dialogue avec les citoyens, une valorisation de l'expertise publique.

Qu'ils participent aux expertises publiques ou pas, les chercheurs devraient être formés à la parole publique et au dialogue avec les citoyens, tel que cela a déjà été proposé à plusieurs reprises (7,8). Par exemple dans le rapport de France Stratégie (p.183), cette action est proposée dans le but de « mieux

⁷¹ L'Anses publie régulièrement sur son site internet des infographies à destination des citoyens qui reprennent les principales conclusions de ses études. Voir par exemple celle présentant les résultats de l'étude Pesti'home : <https://www.anses.fr/fr/system/files/InfographiePestiHome.pdf> ou encore celle relative à l'autorisation des produits phytopharmaceutiques : <https://www.anses.fr/fr/system/files/InfographieAMM.pdf>.

prendre en compte les interactions avec l'action publique et avec la société au sens large, sans introduire pour autant de confusion entre recherche et expertise ».

Par ailleurs, il apparaît à la fois dans le rapport de France Stratégie, mais aussi dans le rapport Lavarde (181), et dans l'expérience des contributeurs du présent document qu'un hiatus existe entre les chercheurs experts de la science académique et les experts de la science réglementaire lesquels n'ont pas les mêmes finalités ni les mêmes modalités de production de connaissance, chacun étant davantage préparé à agir dans sa propre sphère. A défaut de parvenir à mobiliser pleinement des chercheurs dans les groupes d'experts – les rapports mentionnés insistent sur la difficulté de recruter des experts – il faut s'assurer que ceux impliqués soient conscient des divergences entre les modalités de travail et des finalités des agences et des groupes d'expert et celles propres au monde de la recherche, et qu'ils soient « sensibilisés aux complexités des usages pratiques de la science » (France Stratégie, p.183). Ces éléments montrent aussi que la participation des chercheurs aux démarches d'expertise, de prise de parole publique et de dialogue avec le citoyen doit être valorisée dans les évaluations collectives et individuelles. On peut souligner dans ce cadre certaines initiatives mises en place, telle que la médaille de la médiation scientifique du CNRS qui récompense, depuis septembre 2021, des femmes et des hommes pour leurs actions mettant en avant la science au sein de la société⁷².

Enfin, pour la communauté scientifique, il s'agit aussi aujourd'hui de réfléchir à une éthique du débat public sur les controverses, notamment à l'ère des réseaux sociaux.

8.2. Pour les journalistes et les responsables politiques et administratifs : une formation à la culture scientifique et technologique et à l'épistémologie.

Le GT retient aussi la recommandation du rapport de France Stratégie qui mentionne également que « les journalistes, eux aussi, gagneraient à être davantage formés aux échanges avec les experts, quel que soit leur domaine de spécialité, pour leur permettre de les solliciter à bon escient, de leur poser des questions auxquelles ils peuvent répondre, dans des conditions de temporalité acceptables. »

Recommandation n°9 : Faire participer la société civile aux débats relatifs aux risques chimiques.

Si le présent rapport n'a pas ciblé la question de la participation citoyenne, cette thématique est apparue régulièrement dans les travaux ayant été mobilisés pendant sa rédaction, autour de la question de l'implication des citoyens et des organisations de la société civile dans la contribution aux expertises, du moins ici à la nomination des experts. Certains recommandent l'expérimentation des deux (Truchet, p. 30, 31) (8) – proposer des experts et siéger dans les groupes d'experts – mais on peut légitimement nuancer la seconde proposition en fonction des attendus de l'expertise, *a fortiori* dans la présente réflexion visant à articuler science réglementaire et académique. On peut toutefois demander que la société civile soit impliquée, par exemple dans la formulation de la commande ou dans le suivi de la réflexion et, selon les cas, dans le groupe d'experts lui-même. Notons que le rapport France Stratégie (7) aborde également l'apport de « jury de citoyens chargé de former un avis sur une base plurielle, ouverte et contradictoire » (p. 123), malgré ses coûts potentiellement élevés.

L'ensemble des recommandations sont aussi à prendre en compte du point de la défiance à laquelle fait face l'expertise. La formation des experts et la contribution de la société civile doit permettre de favoriser un respect et un intérêt mutuel entre expertise et démocratie. Alors que certains s'inquiètent de la « bureaucratie technique » que représentent les agences (France Stratégie (7), p. 124), il faut rétablir du lien entre science et société et, ici, entre expertise et questionnements sociaux, en permettant aux

⁷² <https://www.cnrs.fr/fr/le-cnrs-distingue-les-premiers-laureats-de-la-medaille-de-la-mediation-scientifique>

sphères extra-académiques de contribuer aux expertises. Pour les pouvoirs publics, il apparaît toujours pertinent d'opérer une séparation entre l'évaluation et la gestion et de clairement expliquer les raisons de la décision (données de la science, données économiques, données sociales, etc.) afin de la faire mieux accepter.

VI.4 Transversalité nécessaire dans les réglementations européennes sectorielles

La France a constitutionnalisé en 2005 le principe de précaution en lui donnant une définition unique dans la charte de l'environnement. Pour autant, en droit de l'Union comme en droit international, ce principe connaît des définitions qui varient selon le cadre réglementaire étudié (accord SPS à l'OMC, réglementations sectorielles sur les produits chimiques, TFUE, etc.).

Recommandation n°10 : pour une appréhension commune de la clause de sauvegarde entre toutes les réglementations relatives aux produits chimiques.

S'il n'est pas envisageable pour le juge d'utiliser une réglementation sectorielle particulière pour répondre à un questionnement appartenant à une autre réglementation, en raison du principe d'indépendance des législations, il apparaît aujourd'hui nécessaire de trouver une cohérence, de mieux articuler et de décloisonner l'interprétation de l'incertitude scientifique et de la clause de sauvegarde dans les différentes réglementations sectorielles entourant les produits chimiques. Afin d'assurer une meilleure intelligibilité de ces notions, une harmonisation des définitions devrait être envisagée afin que quelque soit le champ où l'on se situe (produits phytopharmaceutiques, mélanges, etc.), la même situation de doute scientifique induit la caractérisation de la même incertitude, critère de déclenchement de la clause de sauvegarde.

VI.5 Comblent le manque de données réglementaires

La fiabilité et la pertinence des modèles réglementaires devraient faire l'objet d'un examen approfondi prenant en compte le principe des 3R (impact éthique) sur la base d'une intégration plus prononcée d'autres modèles *in vivo* tels que : embryon larve de poisson zèbre, drosophile, nématode, modèles cellulaires intégrés humains (organoïdes (mini-cerveaux, ...), co-cultures, lignées).

Recommandation n°11 : Diversifier les modèles expérimentaux requis dans et pour la réglementation pour l'évaluation des dangers des substances chimiques.

Cette diversification des modèles permettrait d'élargir la gamme des effets et des mécanismes encore peu couverts aujourd'hui par la réglementation. Par exemple, il a été récemment démontré que la larve de poisson zèbre (*zebrafish*) pouvait être utile pour étudier (i) la migration cellulaire en lien avec les processus métastatiques (182,183) (ii) la neurotoxicité de composés comme par exemple les SDHi (184).

Les produits chimiques sont utilisés aujourd'hui pour de nombreuses raisons très différentes. Les bénéfices avancés sont avant tout économiques (rendement, coûts de production par exemple), mais ils sont aussi sociétaux (praticité des produits) et sanitaire (lutte contre les maladies vectorielles ou contre certains parasites ou toxines). Dans le cadre des produits phytopharmaceutiques, rappelons que même si les usages de ces derniers ont avant tout constitué un progrès dans la maîtrise des ressources alimentaires et dans la productivité, ils ont aussi constitué un progrès pour une production alimentaire de qualité. Ainsi l'usage de certains produits phytopharmaceutiques fait partie des stratégies pour limiter les risques liés à la prolifération de champignons producteurs de mycotoxines toxiques pour l'être humain

ou les animaux. Pour autant tous les produits phytopharmaceutiques n'ont pas la même importance socio-économique ou sanitaire. L'usage des néonicotinoïdes pour lutter contre la jaunisse dans les cultures de betterave sucrière en est un exemple : on peut questionner l'utilité de la culture intensive de la betterave (sucre, biocarburant) sur le plan sanitaire, économique et social. En réponse, on peut évaluer des méthodes alternatives de culture betteravière en agro-écologie (185).

Recommandation n°12 : Faciliter l'accès aux données économiques dans le cadre des analyses bénéfico-risques.

Le principe de « No data, no market », bien qu'appliqué de façon imparfaite s'agissant des données toxicologiques et éco-toxicologiques, devrait également s'étendre aux données d'impacts sociologiques et économiques à produire par les metteurs sur le marché. Un cadre méthodologique nécessiterait d'être explicité à partir des pratiques existantes, notamment celles de l'Anses, et en lien avec les agences européennes (Efsa et Echa). L'Anses compte dans les collectifs d'experts des spécialistes sur ces aspects et contribue déjà à fournir des éléments d'information utiles dans ce domaine⁷³. Par ailleurs, elle constitue à ce jour un appel à candidature spécifique sur cette question⁷⁴.

Il est toujours extrêmement complexe de comparer des bénéfices sanitaires et socio-économiques, et les méthodologies actuelles sont encore peu robustes. Néanmoins, pour ce qui est des produits phytopharmaceutiques, il reste nécessaire tout comme la question des produits pharmaceutiques, de s'interroger sur l'équilibre entre les bénéfices sanitaires attendus (ex. des mycotoxines ou de la lutte antivectorielle) et les risques encourus pour les populations et les écosystèmes, dans un contexte où ceux-ci ne pourraient être remplacés. Se pose également la question plus globale du système agricole dans son ensemble.

L'analyse de risque sanitaire réalisée dans ce domaine n'utilise pas les approches classiques de l'évaluation quantitative des risques sanitaires telles que mentionnées dans les réglementations en lien avec les produits chimiques, car elles n'apportent pas d'éléments d'information sur la prévalence des expositions ou des dommages potentiellement attendus, ou les types de populations exposées. La matrice de risque pourrait être utilisée en première approche à minima pour comparer deux décisions d'usage (une substitution ou une restriction par exemple). L'analyse des coûts de santé, liés à l'usage des produits chimiques peut également suivre les méthodologies proposées par exemple par l'équipe de Trasande pour les perturbateurs endocriniens : les calculs réalisés tiennent compte de la quantité et de la qualité des données disponibles, ainsi que du niveau de preuve de la toxicité des agents considérés, c'est-à-dire de la confiance que l'on peut accorder au résultat des études. Ainsi, pour estimer les coûts associés aux pathologies, les auteurs tiennent compte des preuves épidémiologiques et toxicologiques qui sont soit « fortes », soit « élevées », soit « modérées », soit « faibles ». Cela leur permet ensuite de considérer une « probabilité de causalité » donnée en pourcentage pour pondérer la fraction du poids de l'agent chimique dans la maladie incriminée (36,37,186,187).

⁷³ <https://www.anses.fr/fr/content/l%E2%80%99analyse-socio-%C3%A9conomique-dans-l%E2%80%99expertise>

⁷⁴ <https://www.anses.fr/fr/content/appele-%C3%A0-candidatures-d%E2%80%99experts-pour-la-constitution-d%E2%80%99un-comite-%C3%A9-d%E2%80%99experts-sp%C3%A9cialis%C3%A9-en>

VII. Bibliographie

1. ANSES. Prise en compte de l'incertitude en évaluation des risques : revue de la littérature et recommandations pour l'Anses. Novembre 2016. Editions scientifiques Anses. 2016.
2. Augustyniak J, Bertero A, Coccini T, Baderna D, Buzanska L, Caloni F. Organoids are promising tools for species-specific in vitro toxicological studies. *Journal Appl Toxicol*. 2019;39(12):1610-22.
3. Annabelle Demy. Les perturbateurs endocriniens : de l'objet scientifique à la catégorie réglementaire. Analyse d'une histoire politico-réglementaire (1990-2019). *Environ Risques Santé*. 2020;19(5):349-57.
4. Coutellec L. La science au pluriel: essai d'épistémologie pour des sciences impliquées. Versailles: Éditions Quae. 2015; 83 p.
5. COMETS (Comité d'éthique du CNRS). Avis n°2021-41 : Science, risques et principe de précaution. Approuvé par les membres du COMETS, 10 mars 2021. Disponible à <https://comite-ethique.cnrs.fr/2470-2/>.
6. Heinrich N. Ce que le militantisme fait à la recherche. Collection Tracts (n° 29), Gallimard. 2021.
7. Agacinski D. Expertise et démocratie. Faire avec la défiance. Rapport France Stratégie. Décembre 2018 ; 194p. Disponible à : <https://www.strategie.gouv.fr/sites/strategie.gouv.fr/files/atoms/files/fs-rapport-expertise-et-democratie-final-web-14-12-2018.pdf>.
8. Truchet D. L'expertise publique. Santé, environnement et alimentation. Rapport à Madame la ministre de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation. 2019 ; 76p.
9. COMETS (Comité d'éthique du CNRS). Avis n°2018-37 : Quelles nouvelles responsabilités pour les chercheurs à l'heure des débats sur la post-vérité? Approuvé par les membres du COMETS, 12 avril 2018. Disponible à <https://comite-ethique.cnrs.fr/wp-content/uploads/2019/10/AVIS-2018-37.pdf>.
10. CPP. Avis du Comité de la Prévention et de la Précaution relatif au principe de précaution. 2004 ; 11p.
11. Kourilsky P, Viney G. Le principe de précaution. Rapport au premier ministre. Edition Odile Jacob. 2000 ; p. 141 et suite.
12. CPP. La décision publique face à l'incertitude : clarifier les règles, améliorer les outils. 2010 ; 48p.
13. European Environment Agency, éditeur. Late lessons from early warnings: science, precaution, innovation. Luxembourg: Publications Office. 2013 ; 760 p.
14. Benamouzig D. Les agences sanitaires : entre réformes et technocratie In : Les réorganisations administratives : Bilan et perspectives en France et en Europe. Paris : Institut de la gestion publique et du développement économique. 2008.
15. Chateauraynaud F. Alertes et lanceurs d'alerte. Collection Que sais-je? Presse Universitaire de France. 2020 ; 128 p.
16. Maison des lanceurs d'alerte (MDLA). Rapport d'activité. 2019 ; 14p. Disponible à : <https://mlalerte.org/nos-rapports-dactivite/>.
17. Richmond J. The 3Rs - Past, Present and Future. *Scand J Lab Anim Sci*. 2004; 84-92.
18. Chaffer CL, Weinberg RA. A Perspective on Cancer Cell Metastasis. *Science*. 2011;331(6024):1559.
19. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs solides. Santé publique France, Saint-Maurice. 2019 ; 372p.

20. Jéhannin-Ligier K, Dantony E, Bossard N. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017. Rapport technique. Santé Publique France, Saint-Maurice. 2018 ; 80p.
21. Berman DM, Epstein JI. When is Prostate Cancer Really Cancer? *Urol Clin North Am.* 2014;41(2):339-46.
22. Figiel S, Vasseur C, Bruyere F, Rozet F, Maheo K, Fromont G. Clinical significance of epithelial-mesenchymal transition markers in prostate cancer. *Hum Pathol.* 2017;61:26-32.
23. Witte JS, Goddard KAB, Conti DV, Elston RC, Lin J, Suarez BK, et al. Genomewide Scan for Prostate Cancer–Aggressiveness Loci. *Am J Hum Genet.* 2000;67(1):92-9.
24. Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS, Johansson JE, Adolfsson J, Jones GW, et al. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med.* 1994;330(4):242-8.
25. Ibrahim T, Flamini E, Mercatali L, Sacanna E, Serra P, Amadori D. Pathogenesis of osteoblastic bone metastases from prostate cancer. *Cancer.* 2010;116(6):1406-18.
26. Zhang W, Meng Y, Liu N, Wen X-F, Yang T. Insights into Chemoresistance of Prostate Cancer. *Int J Biol Sci.* 2015;11(10):1160-70.
27. Koutros S, Langseth H, Grimsrud TK, Barr DB, Vermeulen R, Portengen L, et al. Prediagnostic Serum Organochlorine Concentrations and Metastatic Prostate Cancer: A Nested Case-Control Study in the Norwegian Janus Serum Bank Cohort. *Environ Health Perspect.* 2015;123(9):867-72.
28. Liang C-C, Park AY, Guan J-L. In vitro scratch assay: a convenient and inexpensive method for analysis of cell migration in vitro. *Nat Protoc.* 2007;2(2):329-33.
29. Maffini MV, Neltner TG. Brain drain: the cost of neglected responsibilities in evaluating cumulative effects of environmental chemicals. *J Epidemiol Community Health.* 2015;69(5):496.
30. Rodrigues J, Heinrich MA, Teixeira LM, Prakash J. 3D In Vitro Model (R)evolution: Unveiling Tumor–Stroma Interactions. *Trends Cancer.* 2021;7(3):249-64.
31. Marshall J. Transwell® Invasion Assays. In: Wells CM, Parsons M, éditeurs. *Cell Migration* [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press. 2011 ; p97-110. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-1-61779-207-6_8
32. Jenei V, Nystrom ML, Thomas GJ. Measuring Invasion in an Organotypic Model. In: Wells CM, Parsons M, éditeurs. *Cell Migration* [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press. 2011 ; p223-32. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-1-61779-207-6_15
33. Crofton KM, Mundy WR, Shafer TJ. Developmental neurotoxicity testing: a path forward. *Congenit Anom.* 2012;52(3):140-6.
34. Grandjean P, Landrigan PJ. Neurobehavioural effects of developmental toxicity. *Lancet Neurol.* 2014;13(3):330-8.
35. Kienzler A, Bopp SK, van der Linden S, Berggren E, Worth A. Regulatory assessment of chemical mixtures: Requirements, current approaches and future perspectives. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2016;80:321-34.
36. Trasande L, Zoeller RT, Hass U, Kortenkamp A, Grandjean P, Myers JP, et al. Estimating Burden and Disease Costs of Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals in the European Union. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(4):1245-55.
37. Bellanger M, Demeneix B, Grandjean P, Zoeller RT, Trasande L. Neurobehavioral Deficits, Diseases, and Associated Costs of Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals in the European Union. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(4):1256-66.

38. Banaschewski T, Becker K, Döpfner M, Holtmann M, Rösler M, Romanos M. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Dtsch Arzteblatt Int.* 2017;114(9):149-59.
39. Salvi V, Migliarese G, Venturi V, Rossi F, Torriero S, Viganò V, et al. ADHD in adults: clinical subtypes and associated characteristics. *Riv Psichiatr.* 2019;54(2):84-9.
40. OCDE. Guidance document for neurotoxicity testing. OECD series on testing and assessment. Number 20. OECD. Environment Directorate Joint Meeting of Chemicals Committee and the working party on chemicals, pesticides and biotechnology. ENV/JM/MONO(2004)25. 2004.
41. Bal-Price A, Crofton KM, Leist M, Allen S, Arand M, Buetler T, et al. International STakeholder NETwork (ISTNET): creating a developmental neurotoxicity (DNT) testing road map for regulatory purposes. *Arch Toxicol.* 2015;89(2):269-87.
42. Tohyama C. Developmental neurotoxicity test guidelines: problems and perspectives. *J Toxicol Sci.* 2016;41(Spec):SP69-79.
43. Sachana M, Bal-Price A, Crofton KM, Bennekou SH, Shafer TJ, Behl M, et al. International Regulatory and Scientific Effort for Improved Developmental Neurotoxicity Testing. *Toxicol Sci.* 2019;167(1):45-57.
44. Behl M, Ryan K, Hsieh J-H, Parham F, Shapiro AJ, Collins BJ, et al. Screening for Developmental Neurotoxicity at the National Toxicology Program: The Future Is Here. *Toxicol Sci.* 2019;167(1):6-14.
45. Pelosi C, Joimel S, Makowski D. Searching for a more sensitive earthworm species to be used in pesticide homologation tests – A meta-analysis. *Chemosphere.* 2013;90(3):895-900.
46. Vischetti C, Casucci C, De Bernardi A, Monaci E, Tiano L, Marcheggiani F, et al. Sub-Lethal Effects of Pesticides on the DNA of Soil Organisms as Early Ecotoxicological Biomarkers. *Front Microbiol.* 2020;11:1892.
47. Thiele-Bruhn S, Schloter M, Wilke B-M, Beaudette LA, Martin-Laurent F, Cheviron N, et al. Identification of new microbial functional standards for soil quality assessment. *SOIL.* 2020;6(1):17-34.
48. Klaassen CD, éditeur. Chapter 8: Chemical Carcinogenesis. In: Casarett and Doull's toxicology: the basic science of poisons. Ninth edition. New York: McGraw-Hill Education; 2019.
49. Klapacz J, Gollapudi BB, éditeurs. Chapter 9: Genetic toxicology. In: Casarett and Doull's toxicology: the basic science of poisons. Ninth edition. New York: McGraw-Hill Education; 2019.
50. Ames BN, Durston WE, Yamasaki E, Lee FD. Carcinogens are Mutagens: A Simple Test System Combining Liver Homogenates for Activation and Bacteria for Detection. *Proc Natl Acad Sci.* 1973;70(8):2281-5.
51. Calabrese EJ. The road to linearity: why linearity at low doses became the basis for carcinogen risk assessment. *Arch Toxicol.* 2009;83(3):203-25.
52. Tennant R, Margolin B, Shelby M, Zeiger E, Haseman J, Spalding J, et al. Prediction of chemical carcinogenicity in rodents from in vitro genetic toxicity assays. *Science.* 1987;236(4804):933-41.
53. Dawson MA, Kouzarides T. Cancer Epigenetics: From Mechanism to Therapy. *Cell.* 2012;150(1):12-27.
54. Feinberg AP, Tycko B. The history of cancer epigenetics. *Nat Rev Cancer.* 2004;4(2):143-53.
55. Deltour S, Chopin V, Leprince D. Modifications épigénétiques et cancer. *Médecine/Sciences.* 2005;21(4):405-11.
56. Meehan RR, Thomson JP, Lentini A, Nestor CE, Pennings S. DNA methylation as a genomic marker of exposure to chemical and environmental agents. *Curr Opin Chem Biol.* août 2018;45:48-56.

57. Flavahan WA, Gaskell E, Bernstein BE. Epigenetic plasticity and the hallmarks of cancer. *Science*. 2017;357(6348):eaal2380.
58. Wu A, Cremaschi P, Wetterskog D, Conteduca V, Franceschini GM, Klefogiannis D, et al. Genome-wide plasma DNA methylation features of metastatic prostate cancer. *J Clin Invest*. 2020;130(4):1991-2000.
59. Tokarz P, Pawlowska E, Bialkowska-Warzecha J, Blasiak J. The significance of DNA methylation profile in metastasis-related genes for the progression of colorectal cancer. *Cell Mol Biol*. 2017;63(2):79.
60. Marzese DM, Scolyer RA, Huynh JL, Huang SK, Hirose H, Chong KK, et al. Epigenome-wide DNA methylation landscape of melanoma progression to brain metastasis reveals aberrations on homeobox D cluster associated with prognosis. *Hum Mol Genet*. 2014;23(1):226-38.
61. van der Plaats DA, de Jong K, de Vries M, van Diemen CC, Nedeljković I, Amin N, et al. Occupational exposure to pesticides is associated with differential DNA methylation. *Occup Environ Med*. 2018;75(6):427.
62. Panov A, Dikalov S, Shalbuyeva N, Taylor G, Sherer T, Greenamyre JT. Rotenone Model of Parkinson Disease. *J Biol Chem*. 2005;280(51):42026-35.
63. Bartlett DW, Clough JM, Godwin JR, Hall AA, Hamer M, Parr-Dobrzanski B. The strobilurin fungicides. *Pest Manag Sci*. 2002;58(7):649-62.
64. Scheid AD, Beadnell TC, Welch DR. Roles of mitochondria in the hallmarks of metastasis. *Br J Cancer*. 2021;124(1):124-35.
65. OCDE. Case study on the use of integrated approaches to testing and assessment for mitochondrial complex-III mediated neurotoxicity of azoxystrobin - read-across to other strobilurins. Series on Testing and Assessment No. 327. ENV/JM/MONO(2020)23/ANN1. 2020.
66. ANSES. Avis de l'Anses relatif à « l'évaluation du signal concernant la toxicité des fongicides inhibiteurs de la succinate déshydrogénase (SDHI) ». 15 janvier 2019. Disponible à : <https://www.anses.fr/fr/system/files/PHYTO2018SA0113Ra.pdf>.
67. cnDAspe. Avis sur le signalement de possibles risques liés à l'utilisation de fongicides agissant par inhibition de la succinate déshydrogénase (SDHI). Novembre 2019. Disponible à : https://www.alerte-sante-environnement-deontologie.fr/spip.php?page=article&id_article=167.
68. Ankley GT, Bennett RS, Erickson RJ, Hoff DJ, Hornung MW, Johnson RD, et al. Adverse outcome pathways: a conceptual framework to support ecotoxicology research and risk assessment. *Environ Toxicol Chem*. 2010;29(3):730-41.
69. Villeneuve DL, Crump D, Garcia-Reyero N, Hecker M, Hutchinson TH, LaLone CA, et al. Adverse outcome pathway (AOP) development I: strategies and principles. *Toxicol Sci Off J Soc Toxicol*. 2014;142(2):312-20.
70. OCDE. Overview of Concepts and Available Guidance related to Integrated Approaches to Testing and Assessment (IATA). OECD Series on Testing and Assessment, No. 329, Environment, Health and Safety, Environment Directorate, OECD. 2020.
71. OCDE. Series on Testing and Assessment No. 184: Revised Guidance Document on Developing and Assessing Adverse Outcome Pathways. ENV/JM/MONO(2013)6. July 2017. Available at: <http://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/series-testing-assessment-publications-number.htm>
72. OCDE. Series on Testing and Assessment No. 233: Users' handbook supplement to the Guidance Document for developing and assessing AOPs. ENV/JM/MONO(2016)12. 2018. Available at: <http://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/series-testing-assessment-publications-number.htm>
73. Tollefsen KE, Scholz S, Cronin MT, Edwards SW, de Knecht J, Crofton K, et al. Applying Adverse Outcome Pathways (AOPs) to support Integrated Approaches to Testing and Assessment (IATA). *Regul Toxicol Pharmacol*. 2014;70(3):629-40.

74. Pelkonen O, Bennekou SH, Crivellente F, Terron A, Hernandez AF. Integration of epidemiological findings with mechanistic evidence in regulatory pesticide risk assessment: EFSA experiences. *Arch Toxicol.* 2019;93(6):1779-88.
75. Ntzani EE, Ntritsos G CM, Evangelou E, Tzoulaki I. Literature review on epidemiological studies linking exposure to pesticides and health effects. *EFSA Support Publ.* 2013;10(10):497E.
76. ANSES. Evaluation du poids des preuves à l'Anses : revue critique de la littérature et recommandations à l'étape d'identification des dangers. Rapport d'étape. Juillet 2016. Editions scientifiques Anses. 2016. Disponible à : <https://www.anses.fr/fr/system/files/AUTRE2015SA0089Ra.pdf>
77. CPP. Avis synthétique du Comité de la prévention et de la précaution. Signal émergent, alerte et prise de décision en santé et environnement. Position du CPP et étude de cas. 2015; 42p.
78. The National Academies of Sciences, Medicine and Engineering. Using 21st century science to improve risk-related evaluations. Washington D.C. National Academy Press; 2017. Available at: <https://www.nap.edu/catalog/24635/using-21st-century-science-to-improve-risk-related-evaluations>
79. IARC. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, France; 2006. Available at: <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/CurrentPreamble.pdf>
80. Popper KR, Thyssen-Rutten N, Devaux P, Monod J, Popper KR. La logique de la découverte scientifique. 2014.
81. Callon M, Lascoumes P, Barthe Y. Agir dans un monde incertain: essai sur la démocratie technique. Paris: Points; 2014.
82. Bouzon A. Ulrich Beck, La société du risque. Sur la voie d'une autre modernité, trad. de l'allemand par L. Bernardi: Paris, Aubier, 2001, 521 p. *Quest Commun.* 2002;(2). Disponible sur: <http://journals.openedition.org/questionsdecommunication/7281>.
83. Boy L, Charlier C, Rainelli M, Reis P. La mise en œuvre du principe de précaution dans l'accord sps de l'omc. Les enseignements des différends commerciaux. *Rev Econ Press Sci-Po.* 2003;54(6):1291-306.
84. Echa. Identification of substances as SVHCs due to equivalent level of concern to CMRs (Article 57(f)) –sensitisers as an example. Available at: https://echa.europa.eu/documents/10162/13657/svhc_art_57f_sensitisers_en.pdf. 2012.
85. Cuin C-H. Berthelot Jean-Michel, Les vertus de l'incertitude. Le travail de l'analyse dans les sciences sociales. *Rev Fr Sociol.* 1997;155-8.
86. Kuhn TS. The structure of scientific revolutions. 2nd ed., enlarged. Chicago: University of Chicago Press; 1970. 210 p.
87. Dedieu F, Jouzel J-N. Comment ignorer ce que l'on sait ? : La domestication des savoirs inconfortables sur les intoxications des agriculteurs par les pesticides. *Rev Fr Sociol.* 2015;56(1):105.
88. Boullier H. Toxiques légaux: Comment les firmes chimiques ont mis la main sur le contrôle de leurs produits. *La Découverte.* 2019. Disponible sur: <https:// Cairn.info/toxiques-legaux-2019--9782707199713.htm>
89. Jas N. Chemicals and Environmental History. *Ambix.* 2014;61(2):194-8.
90. Jas N. Millefeuilles institutionnels et production d'ignorance dans le « gouvernement » des substances chimiques dangereuses. *Raison Présente.* 2017. 204(4):43.
91. Aulagnier A, Goulet F. Des technologies controversées et de leurs alternatives. Le cas des pesticides agricoles en France. *Sociol Trav.* 2017;59(3).

92. Merton RK. The Matthew Effect in Science: The reward and communication systems of science are considered. *Science*. 1968;159(3810):56-63.
93. Dunlap RE, Brulle RJ, éditeurs. *Climate change and society: sociological perspectives*. New York, NY: Oxford University Press; 2015. 460p.
94. Norgaard KM. The sociological imagination in a time of climate change. *Glob Planet Change*. 2018;163:171-6.
95. Lucas M. L'usage par les juges français des connaissances scientifiques sur la dangerosité des pesticides. *Vertigo*. 2016;(Hors-série 27). Disponible sur: <http://journals.openedition.org/vertigo/17869>
96. National Research Council. *Risk Assessment in the Federal Government: Managing the Process*. Washington D.C.: National Academy Press; 1983.
97. National Research Council (U.S.). *Science and decisions: advancing risk assessment*. Washington, D.C.: National Academies Press; 2009. 403p.
98. ANSES. *Traitement de l'incertitude dans le processus d'évaluation des risques sanitaires des substances chimiques. Rapport d'expertise collective*. Mars 2016. Editions scientifiques Anses.
99. ANSES. *Illustrations et actualisation des recommandations pour l'évaluation du poids des preuves et l'analyse d'incertitude à l'Anses. Avis de l'Anses. Rapport d'expertise collective*. Octobre 2017. Editions scientifiques Anses.
100. EFSA Panel on Plant Protection Products and their Residues (PPR). *Guidance on tiered risk assessment for plant protection products for aquatic organisms in edge-of-field surface waters*. *EFSA J*. 2013;11(7). Disponible sur: <https://data.europa.eu/doi/10.2903/j.efsa.2013.3290>
101. EFSA Scientific Committee. *Guidance to develop specific protection goals options for environmental risk assessment at EFSA, in relation to biodiversity and ecosystem services*. *EFSA J*. 2016;14(6). Disponible sur: <https://data.europa.eu/doi/10.2903/j.efsa.2016.4499>
102. Efsa. *Guidance on the assessment of exposure of operators, workers, residents and bystanders in risk assessment for plant protection products*. *EFSA J*. 2014;12(10):3874. Disponible sur: <https://data.europa.eu/doi/10.2903/j.efsa.2014.3874>
103. Lehman AJ, Fitzhugh OG. 100-fold margin of safety. *Q Bull Assoc Food Drug Off U S*. 1954;18:33-5.
104. ANSES. *Avis de l'Anses relatif aux « valeurs sanitaires de références pour le chlordécone » et rapport d'expertise collective*. Editions Scientifiques. Février 2021. Disponible à <https://www.anses.fr/fr/system/files/ERCA2018SA0166Ra.pdf>. 2021.
105. ANSES. *Valeurs toxicologiques de référence. Guide d'élaboration de l'Anses. Rapport d'expertise collective*. Editions Scientifiques. Juin 2017. Voir l'annexe 14.
106. ANSES. *Particules de l'air ambiant extérieur. Effets sanitaires des particules de l'air ambiant extérieur selon les composés, les sources et la granulométrie. Impact sur la pollution atmosphérique des technologies et de la composition du parc de véhicules automobiles circulant en France. Avis de l'Anses. Rapport révisé de synthèse et de recommandations de l'expertise collective*. Editions scientifiques. Août 2019.
107. Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med*. 1965;58:295-300.
108. Guzelian PS, Victoroff MS, Halmes NC, James RC, Guzelian CP. Evidence-based toxicology: a comprehensive framework for causation. *Hum Exp Toxicol*. 2005;24(4):161-201.
109. Leist M, Ghallab A, Graepel R, Marchan R, Hassan R, Bennekou SH, et al. Adverse outcome pathways: opportunities, limitations and open questions. *Arch Toxicol*. 2017;91(11):3477-505.

110. Philippe Hubert. Effet des faibles doses : preuves et inférences. *Environ Risques Santé*. 2010;9(4):295-302.
111. IARC. IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans. Preamble. Lyon, France Amended January 2019. Available online. <https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2019/07/Preamble-2019.pdf>. 2019.
112. Dib S, Nguyen T-H-Y, Bodin J, Bertin M, Descatha A, Roquelaure Y, et al. Proposal for a neurotoxic classification for chemicals at work. *Arch Environ Occup Health*. 2021;1-13.
113. ANSES. Élaboration d'une liste de substances chimiques d'intérêt en raison de leur activité endocrine potentielle. Méthode d'identification et stratégie de priorisation pour l'évaluation. Contribution à la Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens 2019-2022. Avis de l'Anses et rapport d'expertise collective. Avril 2021. Disponible à <https://www.anses.fr/fr/system/files/REACH2019SA0179Ra-1.pdf>. 2021.
114. ANSES. Élaboration d'une méthodologie d'évaluation du caractère perturbateur endocrinien des substances chimiques. Contribution à la Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens 2019-2022. Avis de l'Anses. Collective Expert Appraisal Report. Avril 2021. Disponible à <https://www.anses.fr/fr/system/files/REACH2019SA0179Ra.pdf>. 2021.
115. Institut National de la Recherche Médicale. Pesticides et santé : nouvelles données 2021. Une Expertise Collective de l'INSERM. 2021.
116. Institute of Medicine (U.S.), éditeur. Chapter 2 : Methodological considerations in evaluating the evidence. In: *Clearing the air: asthma and indoor air exposures*. Washington, DC: National Academy Press; 2000.
117. Wigle DT, Arbuckle TE, Turner MC. Epidemiologic evidence of relationships between reproductive and child health outcomes and environmental chemical contaminants. *J Toxicol Env Health B Crit Rev*. 2008;11.
118. National Research Council (U.S.). *Toxicity Testing in the 21st Century: A Vision and a Strategy* [Internet]. Washington, D.C.: National Academies Press; 2007. Disponible sur: <http://www.nap.edu/catalog/11970>
119. Vinken M. Adverse Outcome Pathways as Tools to Assess Drug-Induced Toxicity. *Methods Mol Biol Clifton NJ*. 2016;1425:325-37.
120. Kang DS, Yang JH, Kim HS, Koo BK, Lee CM, Ahn Y-S, et al. Application of the Adverse Outcome Pathway Framework to Risk Assessment for Predicting Carcinogenicity of Chemicals. *J Cancer Prev*. 2018;23(3):126-33.
121. Bal-Price A, Meek MEB. Adverse outcome pathways: Application to enhance mechanistic understanding of neurotoxicity. *Pharmacol Ther*. 2017;179:84-95.
122. Knapen D, Vergauwen L, Villeneuve DL, Ankley GT. The potential of AOP networks for reproductive and developmental toxicity assay development. *Reprod Toxicol Elmsford N*. 2015;56:52-5.
123. Vinken M, Knapen D, Vergauwen L, Hengstler JG, Angrish M, Whelan M. Adverse outcome pathways: a concise introduction for toxicologists. *Arch Toxicol*. 2017;91(11):3697-707.
124. Jeong J, Choi J. Use of adverse outcome pathways in chemical toxicity testing: potential advantages and limitations. *Environ Health Toxicol*. 2017;33(1):e2018002.
125. Brockmeier EK, Hodges G, Hutchinson TH, Butler E, Hecker M, Tollefsen KE, et al. The Role of Omics in the Application of Adverse Outcome Pathways for Chemical Risk Assessment. *Toxicol Sci Off J Soc Toxicol*. 2017;158(2):252-62.
126. Hines DE, Edwards SW, Conolly RB, Jarabek AM. A Case Study Application of the Aggregate Exposure Pathway (AEP) and Adverse Outcome Pathway (AOP) Frameworks to Facilitate the Integration of Human Health and Ecological End Points for Cumulative Risk Assessment (CRA). *Environ Sci Technol*. 2018;52(2):839-49.

127. Fournier K, Glorennec P, Bonvallot N. An exposure-based framework for grouping pollutants for a cumulative risk assessment approach: case study of indoor semi-volatile organic compounds. *Environ Res.* 2014;130:20-8.
128. International Programme on Chemical Safety. IPCS risk assessment terminology. Part 1: IPCS/OECD Key Generic Terms used in Chemical Hazard/Risk Assessment. Part 2: IPCS Glossary of Key Exposure Assessment Terminology. WHO Geneva, 2004.
129. Ademe, Ineris. TROPHé: Analyse croisée des démarches ERS et éRé dans le cadre des Sites et Sols Pollués - Rapport. 2017. 39p. Cet ouvrage est disponible en ligne www.ademe.fr/mediatheque.
130. Slimani K, Mercier F, Le Bot B, Antignac JP, Bichon E, David A, et al. Enjeux métrologiques associés aux données de biosurveillance. *Bull Epidémiologique Hebd Hors Série.* 2020;18-19:383-9.
131. Picardo M, Sanchís J, Núñez O, Farré M. Suspect screening of natural toxins in surface and drinking water by high performance liquid chromatography and high-resolution mass spectrometry. *Chemosphere.* 2020;261:127888.
132. Dubocq F, Kärman A, Gustavsson J, Wang T. Comprehensive chemical characterization of indoor dust by target, suspect screening and nontarget analysis using LC-HRMS and GC-HRMS. *Environ Pollut.* 2021;276:116701.
133. Bonvallot N, Jamin EL, Regnaut L, Chevrier C, Martin J-F, Mercier F, et al. Suspect screening and targeted analyses: Two complementary approaches to characterize human exposure to pesticides. *Sci Total Environ.* 2021;786:147499.
134. Liney T, Mitov A, Laurent Onivogui G, Arrighi N. Les biobanques, des structures essentielles à la recherche médicale. *Médecine/Sciences.* 2020;36(3):274-6.
135. Bonvallot N, Mullett JU, Solal C, Dor F. Method for identifying and prioritizing the reprotoxic chemicals for which human toxicity values must be derived. *Environ Risques Sante.* 2009;8(2):119-131.
136. Boury Niang, Philippe Glorennec, Barbara Le Bot, Fabien Mercier, Cécile Chevrier, Nathalie Bonvallot. Hiérarchisation de contaminants anthropiques semi-volatils pour l'étude des risques. Le cas des retardateurs de flamme organophosphorés. *Environ Risques Santé.* 2019;18(3):222-34.
137. Spinosi J, Chaperon L, Jezewski-Serra D, El Yamani M. Matphyto, une approche de l'exposition aux pesticides par l'utilisation des matrices cultures expositions : cas des pesticides arsenicaux. *Arch Mal Prof Environ.* 2017;78(5):472.
138. Enderle I, Costet N, Cogneux N, Zaros C, Caudeville J, Garlantezec R, et al. Prenatal exposure to pesticides and risk of preeclampsia among pregnant women: Results from the ELFE cohort. *Environ Res.* 2021;197:111048.
139. The PESTIMAT Group, Baldi I, Carles C, Blanc-Lapierre A, Fabbro-Peray P, Druet-Cabanac M, et al. A French crop-exposure matrix for use in epidemiological studies on pesticides: PESTIMAT. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2017;27(1):56-63.
140. Bénézet L, Spinosi J, Chaperon L, Geoffroy-Perez B. Exposition agricole aux phytosanitaires : croisement d'une matrice culture-expositions de Matphyto avec la cohorte Coset-MSA. *Arch Mal Prof Environ.* 2015;76(4):400.
141. Piel C. Tumeurs du système nerveux central et expositions agricoles dans la cohorte AGRICAN. *Arch Mal Prof Environ.* 2018;79(3):398-9.
142. INSERM. Pesticides: health effect. Collective expert report. 2013;583-650.
143. ANSES. Avis de l'Anses sur les substances phytopharmaceutiques considérées comme préoccupantes dans le rapport de la mission sur l'utilisation des produits phytopharmaceutiques de décembre 2017. Avril 2020. Disponible à : <https://www.anses.fr/fr/system/files/PHYTO2018SA0163.pdf>. 2020.

144. ANSES. Avis de l'Anses relatif à l'évolution des dispositions réglementaires visant à protéger les abeilles domestiques et les insectes pollinisateurs sauvages. Novembre 2018. Disponible à : <https://www.anses.fr/fr/system/files/PHYTO2018SA0147.pdf>. 2018.
145. Raanan R, Gunier RB, Balmes JR, Beltran AJ, Harley KG, Bradman A, et al. Elemental Sulfur Use and Associations with Pediatric Lung Function and Respiratory Symptoms in an Agricultural Community (California, USA). *Environ Health Perspect*. 2017;125(8):087007.
146. ANSES. Campagne nationale exploratoire des pesticides dans l'air ambiant Premières interprétations sanitaires Campagne nationale exploratoire des pesticides dans l'air ambiant : premières interprétations sanitaires. Préambule. Rapport d'appui scientifique et technique révisé. Octobre 2020. Editions scientifiques. 2020.
147. Maxim L, Berger T. No data, no market... really? REACH as co-management of chemical risks. *Environ Sci Policy*. 2020;114:403-9.
148. Patel M. Understanding people. *EFSA J*. 2019;17(Proceedings of the Third EFSA Scientific Conference: Science, Food and Society Guest Editors: Devos Y, Elliott KC and Hardy A). Available at: <https://data.europa.eu/doi/10.2903/j.efsa.2019.e170716>
149. Dupuy J-P. Pour un catastrophisme éclairé quand l'impossible est certain. Paris: Éditions du Seuil; 2002. Disponible sur: <http://banq.pretnumerique.ca/accueil/isbn/9782021008982>
150. Reynaud E. Olson Mancur, Logique de l'action collective. *Rev Fr Sociol*. 1980;451-4.
151. Jacob A. Hans Jonas, Le principe responsabilité : une éthique pour la civilisation technologique, Paris, Le Cerf, 1990. *Homme Société*. 1991;151-151.
152. Ostrom E, Baechler L. Gouvernance des biens communs pour une nouvelle approche des ressources naturelles. Bruxelles: De Boeck; 2010.
153. Uzzell D. Psychology and climate change: collective solutions to a global problem. *Br Acad Rev*. 2010;(29729):15-6.
154. Boudes P, Glatron S. Pratiques et représentations de la nature en ville : la territorialisation de l'environnement par les Parisiens. *Rev Sci Soc*. 2016;(55):20-31.
155. Boudes P, Darrot C. Biens publics : construction économique et registres sociaux. *Rev Régulation Capital Inst Pouvoirs*. 2016;19. Disponible à : <https://journals.openedition.org/regulation/11805#citedby>.
156. Boudes P. Sur une Approche Psychologique, Sociologique et Emotionnelle du Réchauffement Climatique. Séminaire « Causa Mundi » : Le climat est-il en train de basculer ? Mars 2018. Paris. Disponible sur: <https://www.causamundi.com/2019/01/07/le-climat-est-il-en-train-de-basculer/>
157. Gifford R. The dragons of inaction: psychological barriers that limit climate change mitigation and adaptation. *Am Psychol*. 2011;66(4):290-302.
158. Buttel FH. New Directions in Environmental Sociology. *Annu Rev Sociol*. 1987;13(1):465-88.
159. Vincent R, Bonyhous F, Mallet G, Iparraguire JF, Rio S. Méthodologie d'évaluation simplifiée du risque chimique : un outil d'aide à la décision. Note documentaire. Hygiène et sécurité du travail. INRS ND 2233. 2005. INRS;
160. Stanaway JD, Afshin A, Gakidou E, Lim SS, Abate D, Abate KH, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. 2018;392(10159):1923-94.
161. Salomon J. New disability weights for the global burden of disease. *Bull World Health Organ*. 2010;88(12):879-879.

162. Salomon JA, Haagsma JA, Davis A, de Noordhout CM, Polinder S, Havelaar AH, et al. Disability weights for the Global Burden of Disease 2013 study. *Lancet Glob Health*. 2015;3(11):e712-23.
163. Brickhill, Daisy. Ecosystem services and the environment. In-depth report 11 produced for the European Commission, DG Environment. LU: Publications Office; 2015. Disponible sur: <https://data.europa.eu/doi/10.2779/162593>
164. ANSES. Exposition professionnelle aux pesticides en agriculture. Volume n°1 : central. Avis de l'Anses et rapport d'expertise collective. Juillet 2016. 244p.
165. EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS), Mortensen A, Aguilar F, Crebelli R, Di Domenico A, Dusemund B, et al. Re-evaluation of glutamic acid (E 620), sodium glutamate (E 621), potassium glutamate (E 622), calcium glutamate (E 623), ammonium glutamate (E 624) and magnesium glutamate (E 625) as food additives. *EFSA J*. 2017;15(7). Disponible sur: <https://data.europa.eu/doi/10.2903/j.efsa.2017.4910>
166. Hyun M, Rathor L, Kim H-J, McElroy T, Hwang KH, Wohlgenuth S, et al. Comparative toxicities of BPA, BPS, BPF, and TMBPF in the nematode *Caenorhabditis elegans* and mammalian fibroblast cells. *Toxicology*. 2021;461:152924.
167. Gill S, Kumara VMR. Comparative Neurodevelopment Effects of Bisphenol A and Bisphenol F on Rat Fetal Neural Stem Cell Models. *Cells*. 2021;10(4):793.
168. Ijaz S, Ullah A, Shaheen G, Jahan S. Exposure of BPA and its alternatives like BPB, BPF, and BPS impair subsequent reproductive potentials in adult female Sprague Dawley rats. *Toxicol Mech Methods*. 2020;30(1):60-72.
169. Huc L, Jouzel J-N. L'évaluation des risques des pesticides : entre savoir réglementaire et science académique: *Ann Mines - Responsab Environ*. 2021;104(4):28-31.
170. Cardon V, Prete G. Public conviction with no scientific evidence: undone popular epidemiology and the denunciation of the health effects of pesticides in a French apple-growing region. *Environ Sociol*. 2018;4(2):253-63.
171. Mesnage R, Teixeira M, Mandrioli D, Falcioni L, Ducarmon QR, Zwartink RD, et al. Use of Shotgun Metagenomics and Metabolomics to Evaluate the Impact of Glyphosate or Roundup MON 52276 on the Gut Microbiota and Serum Metabolome of Sprague-Dawley Rats. *Environ Health Perspect*. 2021;129(1):017005.
172. Motta EVS, Raymann K, Moran NA. Glyphosate perturbs the gut microbiota of honey bees. *Proc Natl Acad Sci*. 2018;115(41):10305-10.
173. Dong D, Yang D, Lin L, Wang S, Wu B. Circadian rhythm in pharmacokinetics and its relevance to chronotherapy. *Biochem Pharmacol*. 2020;178:114045.
174. Elshazly MMY. Effect of Temperature and Relative Humidity on Certain Acaricides Toxicity. 4th Int Proc Chem Biol Environ Eng. 2015(82); 8-14. Available at: <http://www.ipcbee.com/vol82/002-IEEA2015-C008.pdf>
175. Mansoor MM, Afzal M, Raza ABM, Akram Z, Waqar A, Afzal MBS. Post-exposure temperature influence on the toxicity of conventional and new chemistry insecticides to green lacewing *Chrysoperla carnea* (Stephens) (Neuroptera: Chrysopidae). *Saudi J Biol Sci*. 2015;22(3):317-21.
176. Soto AM, Justicia H, Wray JW, Sonnenschein C. p-Nonyl-phenol: an estrogenic xenobiotic released from « modified » polystyrene. *Environ Health Perspect*. 1991;92:167-73.
177. Honeycutt JA, Nguyen JQT, Kentner AC, Brenhouse HC. Effects of Water Bottle Materials and Filtration on Bisphenol A Content in Laboratory Animal Drinking Water. *J Am Assoc Lab Anim Sci JAALAS*. 2017;56(3):269-72.
178. Grandjean P. Science for precautionary decision-making. In: Late lessons from early warnings: science, precaution, innovation. European Environmental Agency. 2013. 623p.

179. Latour B. Science in action: how to follow scientists and engineers through society. Nachdr. Cambridge, Mass: Harvard Univ. Press; 2015. 274p.
180. Jasanoff S, Joly P-B. Sheila Jasanoff : au-delà de la société des risques, faire science en société: Propos recueillis par Pierre-Benoît Joly. Nat Sci Sociétés. 2019;27(4):452-9.
181. Lavarde P et al. C IGAS, IGF, IGESR, CGAAER. La santé-environnement : recherche, expertise et décision publiques. Gouvernement Français. Décembre 2020. Disponible sur : <https://www.igas.gouv.fr/spip.php?article827>
182. Koual M, Tomkiewicz C, Guerrero IC, Sherr D, Barouki R, Coumoul X. Aggressiveness and Metastatic Potential of Breast Cancer Cells Co-Cultured with Preadipocytes and Exposed to an Environmental Pollutant Dioxin: An *in Vitro* and *in Vivo* Zebrafish Study. Environ Health Perspect. 2021;129(3):037002.
183. Cabezas-Sáinz P, Pensado-López A, Sáinz B, Sánchez L. Modeling Cancer Using Zebrafish Xenografts: Drawbacks for Mimicking the Human Microenvironment. Cells. 2020;9(9):1978.
184. Brenet A, Hassan-Abdi R, Soussi-Yanicostas N. Bixafen, a succinate dehydrogenase inhibitor fungicide, causes microcephaly and motor neuron axon defects during development. Chemosphere. 2021;265:128781.
185. Anses. Efficacité des traitements disponibles pour lutter contre les pucerons de la betterave. Avis de l'Anses et rapport d'expertise collective. Mai 2021. 160p. Disponible à : <https://www.anses.fr/fr/system/files/SANTVEG2020SA0102Ra.pdf>
186. Hauser R, Skakkebaek NE, Hass U, Toppari J, Juul A, Andersson AM, et al. Male Reproductive Disorders, Diseases, and Costs of Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals in the European Union. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(4):1267-77.
187. Legler J, Fletcher T, Govarts E, Porta M, Blumberg B, Heindel JJ, et al. Obesity, Diabetes, and Associated Costs of Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals in the European Union. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(4):1278-88.
188. Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment for bees for the active substance imidacloprid. EFSA J. 2013;11(1):3068. Disponible sur: <https://data.europa.eu/doi/10.2903/j.efsa.2013.3068>
189. Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment for bees for the active substance clothianidin. EFSA J. 2013;11(1):3066. Disponible sur: <https://data.europa.eu/doi/10.2903/j.efsa.2013.3066>
190. Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment for bees for the active substance thiamethoxam. EFSA J. 2013;11(1):3067. Disponible sur: <https://data.europa.eu/doi/10.2903/j.efsa.2013.3067>

VIII. Glossaire

Ambiguïté : situation d'incertitude extrême dans laquelle on ne peut déterminer si le danger pour la population considérée existe ou quelles sont les conséquences de sa survenue (il s'agit de la définition proposée par le CPP en 2010, voir (12)).

Causalité : il s'agit du rapport liant une cause à un effet. Selon l'encyclopédie Universalis, cette relation de cause à effet permet de formuler des explications concernant un phénomène. Ainsi la causalité renvoie à la volonté d'améliorer la connaissance.

Clause de sauvegarde : outil de mise en œuvre du principe de précaution qui a pour objectif de permettre aux institutions publiques d'un des pays membres de l'Union Européenne de répondre à des enjeux de protection de la santé humaine ou animale et de l'environnement en recourant à des mesures provisoires et dictées par l'urgence, quand bien même ces mesures portent atteinte aux principes de libre échange et, notamment, pour ce qui concerne l'Union européenne, au principe de libre circulation des marchandises qui gouverne le droit du commerce. En matière sanitaire et environnementale, la clause de sauvegarde peut notamment prendre la forme d'un moratoire, d'une restriction d'usage ou d'une suspension d'AMM.

Communication : action de communiquer, de faire connaître quelque chose à quelqu'un. Dans le cadre d'une menace pour la santé publique, et en situation d'urgence, la communication des risques est un processus dynamique d'échange d'informations en quatre phases : écouter et répondre aux préoccupations, partager les informations rapidement d'une manière qui inspire la confiance, instaurer un climat de confiance et de compréhension, mobiliser tout le monde (OMS).

Danger : capacité intrinsèque d'un agent (chimique ou autre) à provoquer un dommage (effet néfaste) pour la santé des individus, des populations, des écosystèmes.

Exposition : notion dynamique qui se définit génériquement comme le contact entre un agent chimique et une cible (organisme, système ou population). L'exposition est aiguë, subchronique ou chronique en rapport avec une durée plus ou moins longue. L'exposition se rapporte à une ou plusieurs des trois voies majeures en santé environnementale : inhalation (système respiratoire), ingestion (système digestif), contact cutané (épiderme).

Incertitude : défaut d'information concernant la compréhension ou la connaissance d'un événement ou de ses conséquences (ISO). Dans le domaine de l'expertise scientifique, on peut la définir comme un manque ou une limite dans les connaissances disponibles pour évaluer une situation en vue d'une prise de décision (Anses).

Matrice de risque ou matrice de criticité : outil graphique de visualisation du niveau de criticité d'un risque, souvent utilisé en gestion des risques dans de nombreux domaines différents (assurance qualité, risques professionnels, économie...).

Précaution : mesure de prudence que l'on observe pour éviter ou atténuer un mal, un inconvénient, un désagrément ultérieur pressenti (voir le Centre national de ressources textuelles et lexicales, CNRTL, <https://www.cnrtl.fr/>).

Prévention : ensemble de mesures destinées à éviter un événement qu'on peut prévoir et dont on pense qu'il entraînerait un dommage pour l'individu ou la collectivité (CNRTL). Il s'agit également de limiter les conséquences (que l'on sait) dommageables d'un événement (ex. du tabac).

Principes de prévention et de précaution : le principe de prévention est mobilisé lorsque le risque de préjudice est considéré comme avéré. On parle de principe de précaution lorsqu'il n'est pas possible d'affirmer que le dommage est susceptible de se réaliser, donc qu'il ne peut être considéré comme avéré.

Risque : combinaison du danger et de l'exposition, le risque renvoie à une diversité de définitions en fonction des domaines mobilisés. Dans une lecture quantitative, il s'agit de la probabilité de survenue d'un événement et des conséquences de celui-ci ou, en d'autres termes, de la probabilité d'exposition à un danger pour une population définie (écosystèmes incluant l'être humain). Dans une lecture qualitative,

le risque est le potentiel d'effet néfaste (le dommage) résultant de l'exposition à un danger. Le risque peut être qualifié d'avéré, de probable, de possible ou d'improbable, selon les définitions suivantes, qui sont le fruit des échanges du groupe de travail :

- o risque avéré, ou risque certain : le dommage sur un individu, une population, un écosystème s'est déjà produit.
- o risque probable : le dommage sur un individu, une population, un écosystème, peut être prévu raisonnablement, qui a plus de raisons d'être confirmé que d'être infirmé (on peut estimer la probabilité d'apparition de l'évènement > 50 %).
- o risque possible, ou risque suspecté : le dommage est soupçonné de se réaliser, sans que l'on soit en mesure d'estimer sa probabilité.
- o risque improbable : le dommage a peu de chances de se produire. Cela renvoie à une faible probabilité.

Évaluation des risques : action d'évaluer le risque, c'est-à-dire de déterminer sa valeur, de manière qualitative (jugement) ou de manière quantitative (estimation, quantification). L'évaluation des risques est ainsi une démarche visant à déterminer les dommages causés par des facteurs externes et à en estimer la survenue (ou juger de leur survenue en cas d'absence de quantification) dans une population donnée. Différents secteurs sont concernés (santé, écologie, assurance qualité, économie par exemple), et dans le domaine de la santé environnementale, différentes disciplines sont mobilisées : épidémiologie, expologie, toxicologie, chimie, géologie, sociologie par exemple.

Gestion des risques : démarche qui vise à réduire à un niveau acceptable les risques de dommages (implicitement ici, pour la santé humaine ou celle des écosystèmes) liés à une activité humaine.

IX. ANNEXES

Annexe 1 : Ephéméride du signalement SDHi

Cette éphéméride a été rédigée par le GT sur la base de données publiées (articles scientifiques, articles de presse, compte-rendus d'auditions par les pouvoirs publics, sites web institutionnels ou blogs associatifs ou personnels, etc.). Il reflète les positionnements les plus objectifs possibles.

- 24/10/2017

Pierre Rustin (DR CNRS) alerte l'Agence de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) lors d'une réunion avec des responsables de l'agence et sollicite un financement pour une évaluation inter-espèces des effets des SDHi. Un consortium pluridisciplinaire (voir plus bas) animé par P. Rustin soumet ainsi une demande auprès de l'Anses dans le cadre de l'appel à projet 2018 « Environnement, recherche, santé, travail » dont le titre est « Impacts potentiels de l'usage à grande échelle des SHDi ». Ce projet n'a pas été retenu par le conseil scientifique de l'ANSES pour un financement.

En raison de l'absence de compte-rendu de cette réunion, sa teneur peut être renseignée d'après des communications (non démenties par les participants) mentionnées par différents canaux. Par exemple dans « Libération » le 15/04/2018 d'après une tribune signée par C. Schaub : Pierre Rustin rapporte « qu'il a été invité à éplucher les documents ayant conduit à approuver les substances actives des SDHI au niveau européen ». Il a constaté d'après la lecture de ces documents que la mitotoxicité des fongicides n'avait pas été évaluée.

Gérard Lasfargues (directeur général en charge des affaires scientifiques à l'Anses) indique « nous avons demandé à P. Rustin de nous envoyer ses données, mais nous n'avons pas reçu d'éléments nouveaux qui permettraient d'alimenter une réévaluation des risques. Néanmoins, notre comité d'experts en charge de l'évaluation des pesticides sera très intéressé de l'auditionner sur le sujet. Et nous l'avons invité à venir consulter à l'agence, les dossiers d'évaluation de ces fongicides pour en discuter de façon très ouverte »

D'une part, l'Anses demande la communication de nouveaux résultats en toxicité pour l'Homme afin d'étayer cette alerte et, d'autre part, sur la base des connaissances de l'époque, les institutions CNRS, INSERM et INRA en janvier 2018 ne soutiennent pas les chercheurs dans leur démarche. Dans ce contexte, P. Rustin et les membres du consortium de recherche décident d'utiliser différents supports médiatiques (journaux, vidéos, conférence de presse...).

L'ouverture de cette phase médiatique est lancée avec le journal « Libération » dans lequel des tribunes sont réservées pour le CNRS :

- 16/04/2018

Tribune dans « Libération » « Alerte scientifique sur les fongicides : un nouveau danger dans nos assiettes ? » signée par P. Rustin (CNRS) et P. Bénit (INSERM), D. Chrétien (INSERM), M. Schiff (MCU-PH), J. Favier (INSERM), A.P. Gimenez-Roquelo (PU-PH), S. Bortoli (INSERM) L. Huc (INRA).

Les signataires appellent « à suspendre l'utilisation de ces produits utilisés dans l'agriculture tant qu'une estimation des dangers pour la santé n'aura pas été réalisée par des organismes publics et indépendants des industriels ».

Cette tribune est relayée par d'autres médias notamment Le Monde, Ouest-France, France Culture, Psychomédia, ZEjournal ainsi que des ONG telles que Générations Futures, Pollinis...

Dans cette tribune sur de potentielles conséquences de l'usage des fongicides de la classe des SDHI sur la santé humaine et l'environnement, les auteurs développent les arguments suivants :

- La succinate déshydrogénase (SDH) correspond à un complexe mitochondrial dont la structure est conservée des bactéries à l'homme.
- La SDH joue un rôle fondamental dans la production d'énergie (complexe II de la chaîne respiratoire mitochondriale) avec des conséquences sur de nombreuses réactions biochimiques.

- Des mutations de la SDH prédisposent à des pathologies telles que des encéphalopathies sévères de l'enfant, des tumeurs du système nerveux au niveau de la tête ou du cou, ou encore dans les zones thoraciques, abdominales ou pelviennes. Des anomalies de la SDH sont aussi observées dans d'autres maladies humaines, telles que l'ataxie de Friedreich, le syndrome de Barth, la maladie de Huntington, de Parkinson et certaines asthéo-zoospermies.
- Le blocage de la SDH conduit à l'accumulation de succinate qui est impliqué dans l'induction de modifications épigénétiques et d'un état de pseudo-hypoxie. Ces altérations peuvent être évoquées pour expliquer les pathologies observées chez des patients présentant des mutations dans le complexe SDH.

- 18/04/2018

Communication de l'Anses « Dans une tribune récemment publiée dans la presse, plusieurs scientifiques ont souhaité alerter sur les risques potentiels pour la santé de l'usage en agriculture des fongicides inhibiteurs de la succinate déshydrogénase (SDHI). Dans ce contexte, l'Anses mobilise son expertise afin de prendre en compte l'ensemble des données scientifiques disponibles sur ce sujet et notamment examiner sans délai les éléments évoqués par les scientifiques lanceurs d'alerte ».

- 21/04/2018

L'Anses déclare qu'elle avait ouvert ses dossiers d'évaluation au principal auteur de l'alerte en novembre conformément à ses principes de traitement des alertes ; elle constitue un « groupe d'experts groupe d'expertise collective d'urgence » (GECU), dans le cadre d'une auto-saisine, lequel sera chargé d'auditionner les chercheurs auteurs de l'alerte, d'examiner les éléments évoqués au regard de la littérature scientifique et des données issues de la phytopharmacovigilance et de produire un avis.

- 24/04/2018

L'ONG « Générations Futures » dans un courrier adressé à Nicolas Hulot, avec copie envoyée au Premier ministre, aux ministères de l'Agriculture et de la Santé et à l'Anses, demande « que la France fasse usage de la clause de sauvegarde prévue au niveau européen pour faire obstacle à l'entrée d'aliments traités avec des substances de cette famille chimique et demande une révision communautaire de l'homologation de ces substances actives SDHi ».

- 24/05/2018

Commission d'enquête sur l'alimentation industrielle, Assemblée Nationale (présidence de la commission L. Prudhomme). Audition de M. Pierre Rustin accompagné de Mme Paule Benit, et de Mme Sylvie Bortoli.

- 14/06/2018

Première réunion du GECU de l'Anses qui doit rendre un avis sous 4 mois. Le GECU est présidé par Jean Ulrich Mullot (Pharmacien en chef, service de santé des armées) assisté de Marie-France Corio-Costet (INRAE), Christelle Monteil (PU toxicologie), Patrick Nisse (PH toxicologie clinique).

- 15/01/ 2019

Avis du GECU de l'Anses suite au signal concernant « La toxicité des fongicides inhibiteurs de la succinate déshydrogénase (SDHI) » (Saisine n° 2018-SA-0113)

Le GECU a auditionné les 8 auteurs de la tribune publiée dans Libération ainsi que Malgorzata Rak (CNRS, équipe P Rustin) et reconnaît la validité des questions et des inquiétudes exprimées. Il recommande d'engager des recherches pour approfondir les connaissances sur les SDHI et leurs effets potentiellement délétères. Il considère cependant qu'il n'y a pas de raison de s'alerter. Il y est affirmé que « les conditions d'une alerte sanitaire ne sont pas réunies » et que les travaux examinés par ses experts « n'apportent pas d'éléments en faveur de l'existence d'une alerte pour la santé humaine et l'environnement en lien avec les usages agricoles de ces fongicides ».

- 30/01/2019

L'Avis du GECU de l'Anses suite au signal concernant « La toxicité des fongicides inhibiteurs de la succinate déshydrogénase (SDHI) » (Saisine n° 2018-SA-0113) a été étudié par P Rustin et les membres du consortium. Une analyse très critique de ce rapport est publiée sur le site « endsdhi » par P Rustin (CNRS), P. Bénit (Inserm), M. Rak (CNRS), D Chrétien (Inserm), M Schiff (MCU-PH), J Favier (Inserm), A.P Gimenez-Roquelo (PU-PH), S Bortoli (Inserm) et L Huc (Inrae).

- 11/04/2019 :

Dépôt sur le site de la cnDAspe d'une alerte par une équipe de chercheurs « indiquant que leurs travaux avaient mis en évidence des dangers non pris en compte par les procédures d'évaluation des risques appliquées dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché des produits phytosanitaires ».

- 25/04/2019

Cette alerte est discutée lors de la session plénière et la cnDAspe s'est autosaisie du dossier

- 14/06/2019

Lors d'une session de la commission d'enquête « Alimentation industrielle » à l'Assemblée nationale : interpellation de G. Lasfargues (Anses) par L. Prudhomme (député LFI) sur le refus de l'Anses de financer les recherches du professeur Rustin sur les SDHI. Réponse de G. Lasfargues : « Je vais entrer dans le détail des échanges que nous avons eus avec M. Rustin. En fin d'année 2017, il nous a contactés pour nous dire qu'il travaillait sur des maladies rares, liées à des mutations du gène de la succinate déshydrogénase (SDH). Chez l'Homme, ces mutations conduiraient à des associations avec certaines maladies chroniques, voire des cancers. C'est une autre problématique que les SDHI. Il nous a dit être étonné que des substances capables d'inhiber la respiration mitochondriale puissent être mises sur le marché, nous indiquant qu'elles étaient cancérigènes. Interpellés, nous lui avons demandé de nous fournir les données des études qui lui permettaient d'affirmer de telles choses. Aucune des études de cancérigènes qui figurent dans nos dossiers ne permet de classer les SDHI mis sur le marché comme cancérigènes avérés ou cancérigènes probables. Il y avait donc une contradiction. À ce jour, j'attends toujours les données de ce scientifique ».

- 25/07/2019

Communiqué de l'Anses

« Dès 2018, l'Anses avait informé les autorités européennes, les États membres et ses homologues nord-américains du signal concernant les fongicides SDHI et de son auto-saisine sur le sujet. Début 2019, l'Anses a transmis ses conclusions à l'EFSA, à l'ECHA et aux États membres afin qu'ils en prennent connaissance et se montrent particulièrement attentifs à toute nouvelle donnée lors des processus d'évaluation et de réévaluation en cours, telle la réévaluation du boscalid, la substance active de la famille des SDHI la plus utilisée.

A ce jour, aucun nouvel élément n'est venu confirmer l'existence d'une alerte sanitaire qui conduirait au retrait des autorisations de mise sur le marché en vigueur, conformément aux règlements nationaux et européens relatifs aux produits phytopharmaceutiques ».

- 11/09/2019

Fabrice Nicolino auteur du livre « Le crime était presque parfait - L'enquête choc sur les pesticides et les SDHI » Les Liens qui Libèrent (ed.) met en cause l'Anses avec virulence.

« ...Vous y apprendrez tout ce qu'on peut savoir d'un dossier incroyable, qui montre comme jamais que le lobby des pesticides est installé en profondeur dans l'appareil d'Etat français. Et comme vous êtes ouvert aux révélations, vous convenez avec l'auteur que quelque chose est décidément pourri au royaume de l'agriculture industrielle... »

Relais dans le Monde, Libération et des reportages de différentes chaînes télévisées.

- 12/09/2019

La cnDAspe a reçu les directeurs délégués de l'Anses, à la demande de l'Agence et a demandé à P Rustin « de lui communiquer tout document scientifique de nature à accréditer l'hypothèse avancée par l'équipe de chercheurs au nom de laquelle il avait engagé la démarche. En réponse, celui-ci lui a communiqué un projet d'article soumis par cette équipe pour publication dans une revue scientifique internationale. Non compétente pour juger sur le fond la validité scientifique de ces travaux, la Commission a adressé ce projet d'article, sous le sceau de la confidentialité, à deux experts toxicologues membres du Comité de la Prévention et de la Précaution (CPP) en leur demandant un avis sur la force de conviction des résultats présentés ».

- 13/09/2019

Pierre Rustin envoie une lettre ouverte à Roger Genet, Directeur Général de l'Anses, dont les propos sur le fonctionnement de l'agence correspondent aux écrits et communications précédentes.

- 7/11/2019

Publication dans PlosONE de Paule Bénit, Agathe Kahn, Dominique Chretien, Sylvie Bortoli, Laurence Huc, Manuel Schiff, Anne-Paule Gimenez-Roqueplo, Judith Favier, Pierre Gressens, Malgorzata Rak et Pierre Rustin, « Evolutionarily conserved susceptibility of the mitochondrial respiratory chain to SDHI pesticides and its consequence on the impact of SDHIs on human cultured cells ». La concentration inhibitrice de l'activité SDH de fongicides testés sur des préparations mitochondriales ou des extraits de différentes espèces animales est sensiblement la même entre les espèces, dont des extraits de cellules humaines. *NB : ce résultat n'est pas retrouvé dans d'autres publications scientifiques antérieures à 2009.*

- 19/11/2019

cnDAspe : Avis relatif au signalement sur de possibles risques liés aux fongicides agissant par inhibition de la succinate déshydrogénase (SDHI), délibéré le 24 octobre 2019 en réunion plénière

- « Les données scientifiques présentées par l'équipe de chercheurs sur les dangers des fongicides SDHI sont de qualité et posent un doute sérieux sur des dangers qui ne sont pas actuellement pris en compte dans les procédures de toxicologie appliquées selon la réglementation européenne concernant la mise sur le marché des produits phytosanitaires. Des incertitudes substantielles demeurent néanmoins sur les risques qui seraient induits chez l'Homme lors de l'exposition à cette famille de fongicides, qui appellent la poursuite des recherches et donc des financements dédiés. Cette situation est constitutive d'une alerte.

- L'Anses a traité le signalement qui lui a été communiqué par l'équipe de chercheurs de manière réactive et approfondie, notamment en informant les autorités compétentes européennes, américaines et les agences correspondantes dans les États-membres de l'Union, et en engageant des financements importants pour améliorer les connaissances sur ces dangers identifiés. La cnDAspe invite l'Anses à poursuivre dans ce sens et lui adresse les éléments d'information recueillis à l'occasion de l'instruction de ce signalement.

- Les ministres en charge de l'environnement, de la santé, de la recherche, de l'agriculture, des sports, compétents à différents titres sur le sujet, sont saisis de cette alerte.

- Afin que les autorités politiques puissent disposer d'un cadre solidement argumenté leur permettant, s'ils en décident ainsi lorsque les données scientifiques consolidées seront disponibles, de recourir à des clauses de sauvegarde, la cnDAspe, avec l'appui scientifique du CPP, invitera l'ensemble des acteurs concernés à engager une réflexion pouvant déboucher sur un document méthodologique détaillé comportant les conditions minimales d'ordre scientifique pouvant justifier le recours au principe de précaution, notamment pour les substances et mélanges dangereux en cause dans le présent dossier.

- La cnDAspe reste attentive aux développements de ce dossier ».

- 21/01/2020

Relance de la controverse principalement sur la base de l'article dans Plos ONE avec une tribune dans Le Monde :

« Pesticides SDHI : 450 scientifiques appellent à appliquer le principe de précaution au plus vite » en invoquant le risque d'« une catastrophe sanitaire liée à leur usage » et dénonçant un « déni des données scientifiques ». Les signataires sont issus du CNRS, INSERM, INRA mais aussi 10 chercheurs étrangers (États-Unis, Australie, Afrique du Sud, Allemagne, Italie, Pays-Bas, Royaume-Uni).

- 23/01/2020

L'office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques (OPECST) a entendu : Francelyne Marano (professeur émérite de biologie cellulaire et de toxicologie à l'université Paris-Diderot, membre du Haut Conseil de la santé publique); Pierre Rustin, (directeur de recherche CNRS) et Paule Bénit (ingénieure de recherche à l'INSERM), auteurs d'une publication scientifique (le Plos ONE) concluant à un risque pour les organismes exposés aux SDHI; Roger Genet (directeur général), Caroline Semaille (directrice générale déléguée en charge du pôle produits réglementés) de l'Anses; Jean-Ulrich Mullet

(pharmacien, président du groupe d'experts) ayant produit pour l'Anses le rapport d'expertise de janvier 2019 sur les SDHI.

- 20/02/2020

L'OPECST a examiné la question et considéré, dans son rapport du 20 février 2020 publié le 25 juin 2020, que « Le groupe d'experts sollicité par l'Anses a conclu qu'il n'était pas légitime de retirer de façon préventive les autorisations de mise sur le marché des fongicides SDHI, estimant, début 2019, qu'il n'y avait pas de signal qui n'aurait pas été pris en compte dans l'évaluation du rapport bénéfice/risques des substances actives. [...]

- 26/02/2020

Le directeur de l'Anses, Roger Genet, a indiqué à Agra Presse que son agence « aura certainement des propositions à faire au niveau européen pour renforcer le dispositif » d'évaluation de la toxicité mitochondriale pour les autorisations de mise sur le marché (AMM), suite à l'article publié en novembre 2019 dans la revue Plos ONE concernant les SDHI et à la seconde auto-saisine de son agence sur le sujet. L'Anses devrait rendre ses conclusions au premier semestre, et le directeur précise que l'Inserm, dans le cadre de travaux en cours sur les effets sanitaires liés aux pesticides, « réfléchit également à cette question ». L'étude de Paule Bénit et son équipe met en évidence que « l'utilisation de milieu de culture standard à base de glucose rend impossible de détecter les blocages » des mitochondries, tels qu'observés en présence de SDHI.

- 25/06/2020

La cnDAspe installe un groupe de travail de 9 personnalités scientifiques auxquelles elle demande d'élaborer un rapport destiné à être proposé aux institutions compétentes (organismes publics d'expertise et établissements de recherche) comme cadre de travail pour l'élaboration de ce document si possible d'ici la fin de l'année 2021, ainsi que les fiches de déclaration publique d'intérêt qu'ils sont tenus de remplir.

- 25/08/2020

Tribune dans « Libération » de P. Rustin et P. Bénit « Urgence contre les pesticides SDHI »

- 15/09/2020

Hugues Renson (député LREM) question n°32185 au MTES : demande l'arrêt de l'utilisation des SDHI en milieu ouvert suite à la tribune des 450 chercheurs

- 17/09/2020

Communiqué de l'Anses : l'Anses finance actuellement, à hauteur de près de 450 000 euros, des travaux d'exploration des données du registre national du paragangliome héréditaire lié à une mutation de l'un des gènes SDH, pour préciser l'évolution de l'incidence de ce type de pathologie et réaliser un étude cas témoin à partir du registre national.

Deux autres projets de recherche sont en cours, financés par le plan Ecophyto2+ et le programme national de recherche environnement-santé-travail de l'Anses pour un montant d'environ 600 000 euros, afin d'approfondir sur le plan toxicologique et mécanistique, les modalités d'action des fongicides SDHI.

Deux projets financés sont coordonnés l'un par L Huc et l'autre par S Bortoli, co-signatrices de la tribune dans Libération en 2018.

L'Anses approfondit continuellement ses méthodes d'évaluation des risques liés aux usages des produits phytopharmaceutiques. En sus des travaux en cours, elle s'est autosaisie en 2019 de la question des expositions cumulées aux différents SDHI via l'alimentation et publiera son rapport au premier semestre 2021.

Par ailleurs, en 2020, l'Anses a mis en place un GT SDHI qui doit donner un avis pour l'été 2022. Les questions posées au GT sont les suivantes : °L'analyse des éléments disponibles ou à venir, notamment les effets critiques, doivent-ils conduire à faire évoluer les valeurs de référence toxicologiques des substances ? A cet égard, une attention spécifique sera portée à la toxicité mitochondriale des substances actives de la famille des SDHI ; L'analyse des résultats de vigilance, de surveillance ou d'études épidémiologiques apportent-ils des éléments suggérant un impact sanitaire qui n'aurait pas été pris en compte dans l'évaluation des risques relative à ces substances ?

°Au regard de ces éléments, des modifications des valeurs de référence toxicologiques des substances SDHi sont-elles nécessaires ? Dans l'affirmative, des propositions sont attendues afin qu'elles puissent être portées au niveau européen.

- 27/10/2020

Réponse à la question de Loïc Prud'homme (député LFI) (question 26176 le 28/01/2020) au MTES :

« L'Anses a traité le signalement qui lui a été communiqué par l'équipe de chercheurs de manière réactive et approfondie, notamment en informant les autorités compétentes européennes, américaines et les agences correspondantes dans les États membres de l'Union, et en engageant des financements importants pour améliorer les connaissances sur ces dangers identifiés. La cnDAspe invite l'Anses à poursuivre dans ce sens et lui adresse les éléments d'information recueillis à l'occasion de l'instruction de ce signalement. »

- 27/10/2020

Parution de l'article suivant dans la revue *Chemosphere* - Volume 265, February 2021 : Alexandre Brenet, Rahma Hassan-Abdi, Nadia Soussi-Yanicostas ; « Bixafen, a succinate dehydrogenase inhibitor fungicide, causes microcephaly and motor neuron axon defects during development ». Les chercheurs ont utilisé des embryons transgéniques aux neurones fluorescents, afin de pouvoir observer *in vivo*, par microscopie, l'effet du traitement sur le développement du cerveau et de la moelle épinière. L'EFSA reconnaît qu'au cours des phases de l'expertise préalable à la mise sur le marché du bixafen, en 2013, « d'éventuels effets de toxicité pour le neurodéveloppement n'ont pas été mis en avant ».

- 19/11/2020

Communication aux 5 commanditaires (Direction Générale de la prévention des risques, Direction Générale de la Santé, Direction Générale de la Recherche et de l'Innovation, Direction Générale du Travail, Le Secrétariat Général du ministère de l'agriculture et de l'alimentation) du rapport sur l'expertise collective de l'Inserm « Pesticides - effets sur la santé, nouvelles données » dont l'un des chapitres est consacré aux fongicides SDHi.

Conclusion

La question légitime des effets non prévisibles des SDHI sur des espèces non-cibles fait l'objet à la fois d'évaluation en écotoxicologie menée par les agences d'évaluation nationales et internationales mais aussi par quelques laboratoires de recherche en (eco)-toxicologie moléculaire. Pour les SDHI, l'alerte a rapidement quitté le domaine du débat scientifique contradictoire et nourrit depuis près de 3 ans le débat médiatico-politique. Cette polémique révèle une fois de plus un décalage dans la perception du risque entre la science réglementaire (qui utilise des tests réglementaires validés et ciblés) et la science académique (qui utilise une méthodologie basée sur une multiplicité de modèles). Puisque le danger pour la santé de l'être humain et des écosystèmes n'est pas établi de façon certaine, des scientifiques demandent l'application du principe de précaution, ce qui est refusé par l'Anses et les autres agences européennes, sur la base des évaluations des risques préalables. Une réflexion de la part des agences est toutefois en cours sur la possibilité de faire évoluer les tests réglementaires utilisés pour évaluer les molécules ; le cas des SDHI posant l'hypothèse d'un mécanisme d'action de ces molécules de type « mitotoxicité » illustre l'importance d'un dialogue nécessaire entre science académique et réglementaire pour affiner constamment les processus de réglementation. Le développement de cette polémique a induit non seulement un questionnement sur le principe de précaution mais aussi une attaque frontale de l'Anses et de sa direction. On notera aussi qu'en absence de cette polémique par médias interposés, il est vraisemblable que des financements publics (Anses, ANR, Ecophyto2+...) n'auraient pas été attribués sur ce sujet de toxicologie, une discipline largement sous-dotée en financement de l'État. Si le temps de la recherche ne s'accorde pas avec le temps et le fonctionnement médiatique, les médias en retour influencent le financement de la recherche, comme cela a été le cas par exemple avec l'affaire Séralini et le maïs transgénique.

Annexe 2 : Cadre de la réflexion de la cnDAspe pour une gestion actualisée du risque chimique, juillet 2019



Paris, le 10 juillet 2020

Pour une gestion alerte du risque chimique

Risques (éco)toxicologiques pour les êtres humains et l'environnement dans une logique de biodiversité

Formation spécifique de la cnDAspe pour l'expertise « post SDHI » sur l'analyse des données scientifiques portant sur les dangers et les risques des substances chimiques et produits mis sur le marché, en vue de la gestion actualisée du risque par les autorités compétentes

Attentes de la cnDAspe

Le dossier des fongicides SDHI illustre, après tant d'autres, le décalage entre le temps de la recherche (où émerge la connaissance de nouveaux mécanismes d'action et donc de nouvelles méthodes et manières de considérer la toxicité éventuelle d'une substance chimique) et le temps de la réglementation (qui s'appuie sur des connaissances partagées par les différentes parties prenantes et ayant fait l'objet d'arbitrages longuement négociés au plan international, par exemple dans le cadre du règlement REACH, connaissances qui sont donc plus anciennes et le fruit de compromis). Ce décalage, qui est typiquement de plusieurs années, peut dans certains cas conduire à la prolongation de l'exposition de populations ou plus généralement de la biosphère à des substances qui s'avèreront pourtant dangereuses, générant ainsi des risques sanitaires sur les êtres humains ou les écosystèmes. S'agissant par exemple des phytosanitaires, le règlement CE n° 1107/2009 prévoit l'approbation des substances actives pour une durée qui est au maximum de 15 ans pour la plupart des substances, et de 5 ans pour les substances dites « les plus préoccupantes » selon les connaissances du moment. Au plan national, les autorisations de mise sur le marché (AMM) de préparations phytosanitaires comportant des substances actives approuvées au plan européen ont des durées de 10 ans aux termes desquels peut être déposé un dossier de demande de renouvellement. Partant de ce constat, la cnDAspe a décidé de mettre en place un groupe de travail ad hoc en vue de répondre à la question suivante, qui présente un caractère très générique (c'est-à-dire débordant largement du cadre initial des SDHI) : « Quels éléments d'ordres scientifiques, juridiques et sociaux sont suffisamment convaincants (en nature, qualité, nombre...) pour qu'une autorité compétente

appuyée sur une expertise de qualité puisse recourir aux clauses de sauvegarde prévues par le règlement CLP ou les réglementations sectorielles de l'UE, telles que la restriction d'usage, l'interdiction provisoire, etc., y compris dans le cadre du principe de précaution ? » Cette saisine très ambitieuse sera découpée en 2 étapes :

1- Élaboration du cadre de réflexion

Il s'agit de définir la méthode, les éléments de doctrine et le calendrier estimatif de la réflexion qui sera engagée. Seront notamment traités les points suivants :

a) Les questions auxquelles devra répondre le futur rapport de préconisations.

Sont visées trois catégories de questions d'ordre scientifique :

- Des questions visant à mettre en lumière l'écart entre, d'une part, les critères de jugement sur l'identification du danger et sur la caractérisation du risque qui ont présidé à la classification des substances et à l'AMM des préparations mises en cause aujourd'hui, et d'autre part, les connaissances accumulées depuis : nouveaux effets critiques des substances actives ou des préparations (en présence d'adjuvants et/ou de mélanges de substances actives) ; nouveaux repères quantitatifs ou de nouvelles techniques de mesure des effets critiques ; nouvelles connaissances sur l'exposition des populations cibles ou non cibles ...Liée à ces questions, celle relative aux exigences pouvant être posées pour admettre comme recevables des données scientifiques nouvelles : publications dans des revues ACL ? Suivi impératif des BPL ? autres exigences ?
- Des questions relatives à l'arrimage juridique du nouveau dispositif qui sera proposé pour l'évaluation périodique des données de la science, au cadre des procédures réglementaires de classement et d'approbation des substances chimiques au niveau européen, et/ou d'AMM des produits au plan national. L'inventaire critique des différentes dispositions prévues par le règlement CLP, le règlement REACH et les réglementations sectorielles de mise sur le marché de substances chimiques au sein de l'UE pourrait utilement constituer un chapitre du futur rapport de préconisations, pour fournir aux ministères compétents en France les éléments juridiques de nature à sécuriser une décision qui serait prise au titre du principe de précaution.
- Des questions relatives au contexte social et économique ayant conduit à réévaluer les systèmes de classification, les dangers, les risques, les impacts, les populations concernées.

b) Les acteurs de la réflexion

Les institutions (ANSM, Anses, autorités compétentes pour la France, respectivement pour les médicaments, cosmétiques, alimentation, dispositifs médicaux et compléments alimentaires, et pour les substances présentes dans les autres produits de consommation, biocides et produits phytosanitaires ; Ineris et autres instituts scientifiques et techniques ; organismes de recherche, EPST compétents et Université ; le cas échéant les autorités françaises et européennes de régulation et/ou de certains États membres) ? Les représentants de la société civile (collectifs

citoyens, associations, ONG...) ? Quels champs disciplinaires mobiliser (dont le droit européen...) ? Faut-il impliquer d'autres parties prenantes dans cette réflexion ? Quelles sont les différentes formes d'implication appropriées pour chacun de ces différents acteurs, aux fins de la rédaction du rapport présentant le nouveau dispositif pour l'évaluation périodique des données de la science (séminaires, formes de consultation de parties prenantes et/ou du public...) ?

L'instruction de cette phase de la saisine pourrait déboucher sur un document de cadrage et de méthode d'ici la fin 2020, sur la base duquel les différents acteurs de la réflexion ainsi identifiés seront invités pour l'engagement de la seconde phase. Compte tenu de la diversité des réglementations sectorielles existantes à l'échelle de l'UE (phytosanitaires, biocides, Reach, produits de santé humaine ou animale, antiparasitaires, additifs...), l'expertise sera abordée sous l'angle du règlement 1107/2009 relatif aux produits phytosanitaires car il couvre l'essentiel des questions posées (essais toxicologiques, mélanges, aspects juridiques et sociaux...). Si le modèle des phytosanitaires est mis en avant ici, la production méthodologique pourra être étendue à d'autres usages.

2- Formulation du cadre scientifique et procédural pour le recours à des mesures de sauvegarde

a) Réflexion sur les modalités pratiques de la mise en œuvre de la méthodologie proposée : Si le rôle des 2 agences compétentes ANSM et Anses est réglementairement central, comment réduire le risque de « myopie institutionnelle » (sous l'effet des exigences réglementaires et/ou par « habitus institutionnel ») voire de tensions d'intérêts en leur sein (ces agences ayant à la fois des missions d'évaluation des risques et d'AMM) ? Quelle/s instance/s ces agences pourraient-elles le cas échéant créer pour initier le processus de « revue de la science » et/ou pour évaluer son bon déroulement ? Quelle capacité d'interpellation des parties prenantes extérieures (dont la communauté scientifique) ? Des scénarios issus de la première étape de l'expertise donneraient lieu à discussion avec les principaux acteurs concernés, qui pourraient dans une configuration optimum se dérouler sur le premier semestre 2021. Seront également à considérer les conditions matérielles à réunir pour l'accomplissement de ce travail (ressources matérielles et d'accompagnement [secrétariat, AMO ?] ; autres conditions) et son calendrier estimatif.

b) Mise en œuvre

C'est la mise en œuvre, au second semestre 2021 et en 2022, de la méthode adoptée au terme de la première phase. Cette seconde phase déboucherait sur la formulation des réponses aux questions posées sous forme d'un rapport adressé aux ministres compétents. Rapport public qui pourrait prendre la forme d'une sorte de "Grille d'analyse des données scientifiques sur les dangers et les risques des substances et produits mis sur le marché en vue de la gestion actualisée du risque », assortie du cadre procédural pour enclencher, sur un objet donné, cette revue de l'état de la science.

Source : <https://www.alerte-sante-environnement-deontologie.fr>

Annexe 3 : Composition du groupe de travail « gestion alerte du risque chimique » et organisation

Les membres du GT

Présidente : **Nathalie Bonvallot**, Enseignant chercheur, EHESP, Irset Inserm UMR_S1085.

Vice-présidente : **Sara Brimo**, Membre du Haut Conseil de la Santé Publique (CSRE), Maître de conférences à l'Ecole de droit de la Sorbonne, Université Paris 1 Panthéon-Sorbonne - ISJPS (CNRS UMR 8103).

Philippe Boudes : Maître de conférences, Institut Agro (Agrocampus Ouest, Rennes), UMR CNRS 6590 Espaces et Sociétés. Membre du CPP.

Xavier Coumoul : Professeur des universités, Université de Paris, directeur de l'équipe METATOX de l'unité T3S, Toxicité environnementale, cibles thérapeutiques, signalisation cellulaire et biomarqueurs, Inserm UMR_S1124.

Soraya Duboc : Conseillère au Conseil économique, social et environnemental CESE.

Christian Mougin : Directeur de Recherche, Université Paris-Saclay, Inrae, AgroParisTech, UMR 1402 ECOSYS.

Bernard Salles : Professeur émérite de l'Université de Toulouse (UPS), Faculté de Pharmacie et Toxalim, Research Centre in Food Contaminants Toxicity (Inrae, INP, ENVT, UPS UMR 1331). Membre du CPP.

Philippe Hubert, du 25 juin 2020 au 7 mai 2021 (prise en compte effective de la modification de la DPI) : membre du CPP, ancien directeur des risques chroniques à l'Ineris : Institut national de l'environnement et des risques industriels.

Les Auditions

- Jean-Ulrich Mullot : 2 avril 2021, 10h - 12h

Jean-Ulrich Mullot est pharmacien militaire au LASEM : laboratoire d'analyse, de surveillance et d'expertise de la marine, Toulon. Expert de longues années au CES REACH (dont une présidence), expert au CES phyto et actuellement président de ce CES, président du GECU SDHI en 2019. Activité de recherche en expologie et chimie analytique, chercheur associé au laboratoire de santé publique de Paris Descartes.

- Ohri Yamada et Caroline Semaille : 13 avril 2021, 10h30-12h30

Ohri Yamada est responsable de l'animation du réseau de phytopharmacovigilance, depuis 2015, date à laquelle la mission de la DGAL a été confiée à l'Anses.

Caroline Semaille est, en date de l'audition, directrice générale déléguée du pôle produits règlementés, Anses.

Les contributions extérieures

Relecture du chapitre III.3.2.1.

- Patrick Babin, chercheur en biochimie, biologie moléculaire et biologie du développement. Laboratoire Maladies Rares Génétique et Métabolisme (MRGM), Inserm U1211, Université de Bordeaux.

Relecture des chapitres III.4.2. et IV.2.

- Estelle Brosset, Professeur des universités en droit public. Spécialiste du droit de l'Union Européenne. Faculté de droit et de science politique. Droit International, Comparé et Européen. DICE UMR CNRS 7318, Aix Marseille Université.

Relecture des chapitres III.2.2. et IV.3.3.

- Thierry Caquet, Directeur Scientifique Environnement, Inrae.

Relecture du chapitre IV.3.3.

- Philippe Glorennec, enseignant chercheur en expologie et évaluation des risques, EHESP, Irset, Rennes.
- Barbara Le Bot, enseignant chercheur en chimie analytique, EHESP, Irset, Leres, Rennes.

Les Réunions

Dates	Objet
25 juin 2020, 9h - 13h	Installation, avec la cnDAspe et discussion sur le choix des thématiques à aborder
8 octobre 2020, 9h - 17h	Présentation des thématiques à aborder : toxicologie réglementaire, organismes modèles en écotoxicologie, évaluation des risques, diversité des mouvements sociaux, pratiques de communication sur les risques, conception juridique du principe de précaution
5 mars 2021, 14h - 17h	Définitions du risque, prévention et précaution, avis du CPP. Echanges sur une version 1 du rapport, préparation de la version 2
2 avril 2021, 9h - 17h	Audition de J.U. Mullet, sur la base du cadre de réflexion permettant de définir un niveau de préoccupation équivalent aux CMR au sens de l'article 57 de Reach , préparation de la version 5 du rapport.
13 avril 2021, 10h30 - 12h30	Audition de O. Yamada et C. Semaille sur le dispositif de phytopharmacovigilance et les critères décisionnels utiles pour la qualification des signaux en alertes.
4 mai 2021, 9h - 13h	Rédaction des pistes de recommandations, préparation de la version 7 du rapport.
21 mai 2021, 14h - 18h	Architecture globale du rapport, plan et articulation des parties. Finalisation de la version 8 du rapport
3 juin 2021, 14h - 17h30	Finalisation de la version 10 du rapport. Réorganisation de l'architecture globale.
21 juin 2021, 14h - 17h30	Préparation de la présentation à la cnDAspe
2 juillet 2021, 9h - 10h30	Échange sur les retours de la cnDAspe, prise de dates pour la rentrée, répartition du travail à faire et échange sur les recommandations
3 septembre 2021, 14h - 17h30	Discussion sur les recommandations
17 septembre 2021, 14h - 17h	Discussion sur les recommandations
8 octobre 2021, 9h - 13h	Finalisation du rapport et des recommandations

L'organisation de la rédaction du rapport

2 décembre 2020	Préparation du plan du rapport et du plan de travail
11 décembre 2020	Rapport_v0 préparée par NB, SB

22 Janvier 2021	Rapport_v0 complétée par XC, BS, PH, CM, SD
5 février 2021	Rapport_v1 préparée par NB, BS
2 mars 2021	Rapport_v1 complétée par XC, PB, BS, CM
3 mars 2021	Rapport_v2 compilée par NB
15 mars 2021	Rapport_v3 préparée par NB, SB
28 mars 2021	Rapport_v3 complétée par XC, BS, CM, SD
29 mars 2021	Rapport_v4 compilée par NB
06 avril 2021	Rapport_v5 préparée par NB, SB
24 avril 2021	Rapport_v5 complétée par XC, BS
24 avril 2021	Rapport_v6 préparée par NB
28 avril 2021	Rapport_v5 complétée par SD
29 avril 2021	Rapport_v6 compilée avec v6 et v5 par SB
30 avril 2021	Rapport_v6 complétée par PB
3 mai 2021	Rapport_v7 préparée par NB, SB
4 mai 2021	Rapport_v7 complétée collectivement
5 mai 2021	Rapport_v7 finalisée par NB, SB
18 mai 2021	Rapport_v7 complétée par NB, XC, BS, CM, PH
20 mai 2021	Rapport_v8 préparée par SB, NB
21 mai 2021	Rapport_v8 complétée collectivement
22 mai 2021	Rapport_v9 préparée par NB, SB
26 mai 2021	Rapport_v9 complétée par XC, BS
26 mai 2021	Rapport_v10 nettoyée par NB et complétée par SD
3 juin 2021	Rapport_v10 finalisée collectivement
4 juin 2021	Rapport_v11 nettoyée par NB
10 juin 2021	Rapport_v11 complétée par XC, BS, CM, PB, SD
11 juin 2021	Rapport_v12 finalisée par NB, SB
15 juin 2021	Rapport_v12 complétée par PB et CM et commentée par BS, XC
15 juin 2021	Rapport_v12 sans commentaire transmise à la cnDAspe
02 juillet 2021	Rapport_v13 envoyée au GT pour travaux estivaux
26 août 2021	Rapport_v13 agrégée (contributions des membres du GT + extérieures)
16 septembre 2021	Rapport_v14 intégrant les éléments de droits complétés par SB
19 septembre 2021	Rapport_VF1 relue et complétée par NB avec conclusions-recommandations
8 octobre 2021	Rapport_VFprovisoire finalisé collectivement en séance
15 octobre 2021	Rapport_VFprovisoire corrigé par NB
20 octobre 2021	Rapport_VF validé par le GT

Annexe 4 : Liste des textes réglementaires entourant les produits phytopharmaceutiques

- règlement CE n° 1272/2008 du Parlement Européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges (dit règlement « CLP »), modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n° 1907/2006 : il définit les exigences en matière de classification des substances et des produits sur la base des données générées préalablement ;
- règlement CE n°1107/2009 du Parlement Européen et du Conseil du 21 octobre 2009 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques et abrogeant les directives 79/117/CEE et 91/414/CEE du Conseil : il définit les conditions d'approbation des substances actives et la mise sur le marché des produits et constitue ainsi le cadre général ;
- règlements CE n°544/2011, 284/2013 et 546/2011 qui portent application du règlement 1107/2009 en ce qui concerne les exigences en matière de données applicables respectivement aux substances actives et aux produits phytopharmaceutiques, et en ce qui concerne les principes uniformes d'évaluation et d'autorisation : ils définissent les exigences de tests pour l'identification des dangers ;
- règlement délégué (UE) 2018/605 de la Commission du 19 avril 2018 modifiant l'annexe II du règlement (CE) n°1107/2009 en établissant des critères scientifiques pour la détermination des propriétés de perturbation des systèmes endocriniens ;
- règlement (CE) n°1907/2006 du Parlement européen et du Conseil du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH), instituant une agence européenne des produits chimiques, modifiant la directive 1999/45/CE et abrogeant le règlement (CEE) n° 793/93 du Conseil et le règlement (CE) n° 1488/94 de la Commission ainsi que la directive 76/769/CEE du Conseil et les directives 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE et 2000/21/CE de la Commission.

Annexe 5 : Lignes directrices réglementaires de l'OCDE pour évaluer la neurotoxicité des produits chimiques

Les objectifs de ces lignes directrices sont d'aider à l'identification des substances chimiques qui affectent le système nerveux de façon permanente ou réversible, de caractériser toute altération du système nerveux induite par une substance chimique et d'estimer les seuils (indicateurs toxicologiques de type « point of departure ») pour les utilisations réglementaires :

- la LD 424 utilise le rat adulte exposés quotidiennement au moins 28 jours et doit s'intéresser à la neurohistopathologie et aux effets neurocomportementaux et neuropathologiques.
- la LD 426 évalue la neurotoxicité développementale en s'intéressant aux rates gestantes et aux nouveaux-nés (exposition de GD6 à PND21).

D'autres lignes directrices, non spécifiques, doivent également permettre de tirer des informations sur la neurotoxicité des produits chimiques. On peut notamment citer :

- la LD 407 étudie la toxicité orale à doses répétées pendant 28 jours sur les rongeurs et les symptômes relevés doivent couvrir, entre autres, les observations suivantes : réactions neurovégétatives, changements dans la démarche, la posture et les réactions à la manipulation, présence de mouvements cloniques ou toniques, de comportements stéréotypés (toilettage excessif, parcours circulaires répétitifs...) ou bizarres (auto-mutilation, marche à reculons...), réactivité sensorielle à différents types de stimuli (auditifs, visuels et proprioceptifs), force de préhension, activité motrice.
- la LD 408 étudie la toxicité orale à doses répétées pendant 90 jours sur les rongeurs. Les symptômes identiques à ceux mentionnés ci-dessus sont également requis.
- la LD 443 étudie la toxicité étendue pour la reproduction sur une génération (exposition des rats de 2 semaines avant l'accouplement jusqu'au sevrage des portées, soit environ 60 jours). Des essais de toxicité sont requis sur les petits après le sevrage.

Annexe 6 : Mécanismes juridiques de protection de la santé et de l'environnement, extraits des textes

Règlement (CE) n°1272/2008 du Parlement Européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n°1907/2006

Considérant 68. Il convient de prévoir une clause de sauvegarde pour faire face aux situations où une substance ou un mélange constitue un risque grave pour la santé humaine ou l'environnement, même si cette substance ou ce mélange n'est pas classé comme dangereux conformément au présent règlement. Si une situation de cette nature devait se présenter, il pourrait être nécessaire d'agir au niveau des Nations unies, compte tenu du caractère mondial des échanges de substances et de mélanges.

Article 52. Clause de sauvegarde

1. Lorsqu'un État membre est fondé à estimer que, bien que satisfaisant aux prescriptions du présent règlement, une substance ou un mélange présente un grave danger pour la santé humaine ou pour l'environnement pour des motifs liés à la classification, à l'étiquetage ou à l'emballage, il peut prendre des mesures provisoires appropriées. Il en informe immédiatement la Commission, l'Agence et les autres États membres, en précisant les motifs justifiant sa décision.

2. Dans les soixante jours suivant la réception des informations communiquées par l'État membre, la Commission, conformément à la procédure de réglementation visée à l'article 54, paragraphe 2, soit autorise la mesure provisoire pour une période définie dans la décision, soit invite l'État membre à annuler la mesure provisoire.

3. En cas d'autorisation d'une mesure provisoire liée à la classification ou à l'étiquetage d'une substance visée au paragraphe 2, l'autorité compétente de l'État membre concerné, présente à l'Agence, conformément à la procédure prévue à l'article 37⁷⁵, une proposition de classification et d'étiquetage harmonisés dans les trois mois suivant la date de la décision de la Commission.

Règlement (UE) n°528/2012 du Parlement Européen et du Conseil du 22 mai 2012 concernant la mise à disposition sur le marché et l'utilisation des produits biocides

Considérant 13. Il convient que les substances actives figurant sur la liste de l'Union fassent régulièrement l'objet d'un examen afin de tenir compte du progrès scientifique et technique. Lorsque des indices significatifs donnent à penser qu'une substance active utilisée dans des produits biocides ou des articles traités ne répondent pas aux exigences du présent règlement, il est souhaitable que la Commission puisse réexaminer l'approbation de cette substance active.

Article 88. Clause de sauvegarde

Lorsque, en raison de nouveaux éléments de preuve, un État membre est fondé à estimer qu'un produit biocide, quoiqu'autorisé conformément au présent règlement, présente un risque sérieux, immédiat ou à long terme, pour la santé humaine, en particulier celle des groupes vulnérables, ou pour la santé animale ou pour l'environnement, il peut prendre des mesures provisoires appropriées. L'État membre en informe sans délai la Commission et les autres États membres et motive sa décision en se fondant sur les nouveaux éléments de preuve.

La Commission, par voie d'actes d'exécution, autorise la mesure provisoire pour une durée définie dans la décision ou invite l'État membre à annuler la mesure provisoire. Ces actes d'exécution sont adoptés en conformité avec la procédure d'examen visée à l'article 82, paragraphe 3.

⁷⁵ Procédure d'harmonisation de la classification et de l'étiquetage des substances

Règlement (CE) n°1907/2006 du Parlement européen et du Conseil du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH), instituant une agence européenne des produits chimiques, modifiant la directive 1999/45/CE et abrogeant le règlement (CEE) no793/93 du Conseil et le règlement (CE) no1488/94 de la Commission ainsi que la directive 76/769/CEE du Conseil et les directives 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE et 2000/21/CE de la Commission

Considérant 76. L'expérience acquise au niveau international montre que les substances possédant des caractéristiques qui les rendent persistantes, bioaccumulables et toxiques, ou très persistantes et très bioaccumulables, sont extrêmement préoccupantes, alors que des critères permettant l'identification de ces substances ont été élaborés. Certaines autres substances suscitent des préoccupations suffisamment graves pour que le même régime leur soit appliqué au cas par cas. Les critères énoncés à l'annexe XIII devraient être révisés en tenant compte de l'expérience acquise dans l'identification des substances mentionnées ci-dessus et, le cas échéant, être modifiés afin d'assurer un niveau élevé de protection de la santé humaine et de l'environnement.

Article 57. Substances à inclure dans l'annexe XIV

Les substances suivantes peuvent être incluses dans l'annexe XIV⁷⁶ conformément à la procédure prévue à l'article 58 :

- a) les substances répondant aux critères de classification comme substances cancérogènes, de catégorie 1A ou 1B, conformément à l'annexe I, section 3.6, du règlement (CE) n°1272/2008 ;
- b) les substances répondant aux critères de classification comme substances mutagènes sur les cellules germinales, de catégorie 1A ou 1B, conformément à l'annexe I, section 3.5, du règlement (CE) n°1272/2008 ;
- c) les substances répondant aux critères de classification comme substances toxiques pour la reproduction, de catégorie 1A ou 1B, ayant des effets néfastes sur la fonction sexuelle et la fertilité ou sur le développement, conformément à l'annexe I, section 3.7, du règlement (CE) n°1272/2008 ;
- d) les substances qui sont persistantes, bioaccumulables et toxiques conformément aux critères énoncés à l'annexe XIII du présent règlement ;
- e) les substances qui sont très persistantes et très bioaccumulables, conformément aux critères énoncés à l'annexe XIII du présent règlement ;
- f) les substances—telles que celles possédant des propriétés perturbant le système endocrinien ou celles possédant des propriétés persistantes, bioaccumulables et toxiques ou très persistantes et très bioaccumulables, qui ne remplissent pas les critères visés aux points d) ou e) pour lesquelles il est scientifiquement prouvé qu'elles peuvent avoir des effets graves sur la santé humaine ou l'environnement qui suscitent un niveau de préoccupation équivalent à celui suscité par l'utilisation d'autres substances énumérées aux points a) à e) et qui sont identifiées, cas par cas, conformément à la procédure prévue à l'article 59.

Article 58. Inclusion des substances dans l'annexe XIV

1. Lorsqu'il est décidé d'inclure dans l'annexe XIV des substances visées à l'article 57, la décision est prise conformément à la procédure visée à l'article 133, paragraphe 4. Pour chaque substance, cette décision précise :

- a) l'identité de la substance, conformément à l'annexe VI, section 2 ;
- b) la ou les propriétés intrinsèques de la substance visée à l'article 57 ;
- c) des dispositions transitoires (i) la ou les dates à partir desquelles la mise sur le marché et l'utilisation de la substance sont interdites, sauf si une autorisation est octroyée [ci-après dénommées « date(s) d'expiration »] qui devrait tenir compte, le cas échéant, du cycle de production spécifique pour cette utilisation ; ii) une ou plusieurs dates précédant d'au moins dix-huit mois la ou les dates d'expiration, avant lesquelles doivent être reçues les demandes si le demandeur souhaite continuer à utiliser la substance ou

⁷⁶ Liste des substances soumises à autorisations

à la mettre sur le marché pour certaines utilisations après la ou les dates d'expiration ; la poursuite de ces utilisations est autorisée après la date d'expiration jusqu'à ce qu'il soit statué sur la demande d'autorisation ;

d) le cas échéant, les périodes de révision pour certaines utilisations ;

e) les utilisations ou catégories d'usages exemptées, le cas échéant, de l'obligation d'autorisation et les conditions éventuelles dont sont assorties les exemptions.

2. Des utilisations ou des catégories d'usages peuvent être exemptées de l'obligation d'autorisation, à condition que, compte tenu de la législation communautaire spécifique existante, qui impose des exigences minimales en ce qui concerne la protection de la santé humaine ou de l'environnement en cas d'utilisation de la substance, le risque soit bien maîtrisé. Lors de l'octroi d'une exemption, il est notamment tenu compte du rapport existant entre le risque pour la santé humaine et l'environnement et la nature de la substance comme lorsque le risque est modifié par la forme physique.

3. Avant de décider l'inclusion de substances dans l'annexe XIV, l'Agence recommande, en tenant compte de l'avis du comité des États membres, l'inclusion des substances prioritaires, en précisant pour chaque substance les éléments énumérés au paragraphe 1. Normalement, la priorité est accordée aux substances :

a) ayant des propriétés PBT ou vPvB ; ou

b) ayant des applications fortement dispersives ; ou

c) produites en quantités importantes.

Le nombre de substances incluses dans l'annexe XIV et les dates fixées en application du paragraphe 1 tiennent également compte de la capacité de l'Agence à traiter les demandes dans les délais prévus. L'Agence formule sa première recommandation concernant les substances à inclure en priorité dans l'annexe XIV, au plus tard le 1er juin 2009. L'Agence formule d'autres recommandations, au moins tous les deux ans, en vue d'inclure d'autres substances dans l'annexe XIV.

4. Avant de transmettre sa recommandation à la Commission, l'Agence la publie sur son site internet, en indiquant clairement la date de publication et en tenant compte des articles 118 et 119 relatifs à l'accès aux informations. Elle invite toutes les parties intéressées à soumettre, dans les trois mois suivant la date de publication, des observations concernant notamment les utilisations qui devraient être exemptées de l'obligation d'autorisation.

L'Agence met à jour sa recommandation en tenant compte des commentaires reçus.

5. Sous réserve du paragraphe 6, une substance incluse dans l'annexe XIV n'est pas soumise à de nouvelles restrictions en application de la procédure visée au titre VIII couvrant les risques qu'entraîne pour la santé humaine ou l'environnement l'utilisation de la substance, telle quelle ou contenue dans un mélange ou un article, en raison de ses propriétés intrinsèques, visées à l'annexe XIV.

6. Une substance inscrite à l'annexe XIV peut être soumise à de nouvelles restrictions en application de la procédure visée au titre VIII couvrant les risques qu'entraîne pour la santé humaine ou l'environnement la présence de la substance dans un ou plusieurs articles.

7. Les substances dont toutes les utilisations ont été interdites en application du titre VIII ou par d'autres actes législatifs communautaires ne sont pas incluses à l'annexe XIV ou sont retirées de celle-ci.

8. Les substances qui, du fait de nouvelles informations, ne remplissent plus les critères visés à l'article 57 sont retirées de l'annexe XIV conformément à la procédure visée à l'article 133, paragraphe 4.

Article 129. Clause de sauvegarde

1. Lorsqu'un État membre est fondé à estimer qu'une action d'urgence est indispensable pour protéger la santé humaine ou l'environnement en ce qui concerne une substance telle quelle ou contenue dans un mélange ou un article, bien qu'elle satisfasse aux prescriptions du présent règlement, il peut prendre des mesures provisoires appropriées. Il en informe immédiatement la Commission, l'Agence et les autres États

membres, en précisant les motifs justifiant sa décision et en communiquant les informations scientifiques ou techniques sur lesquelles sont fondées ces mesures provisoires.

2. La Commission arrête une décision, selon la procédure visée à l'article 133, paragraphe 3, dans les soixante jours suivant la réception des informations communiquées par l'État membre. Cette décision :

- a) autorise ces mesures provisoires pour une période définie dans la décision ; ou
- b) invite l'État membre à annuler ces mesures provisoires.

3. Si, dans le cas d'une décision visée au paragraphe 2, point a), la mesure provisoire prise par l'État membre consiste en une restriction à la mise sur le marché ou à l'utilisation d'une substance, celui-ci engage une procédure communautaire de restriction en présentant à l'Agence un dossier, établi conformément à l'annexe XV, dans les trois mois suivant la date de la décision de la Commission.

4. Dans le cas d'une décision visée au paragraphe 2, point a), la Commission examine s'il y a lieu d'adapter le présent règlement.

Règlement (CE) n°1107/2009 du Parlement européen et du Conseil du 21 octobre 2009 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques et abrogeant les directives 79/117/CEE et 91/414/CEE du Conseil

Considérant 8. Le présent règlement a pour objet de garantir un niveau élevé de protection de la santé humaine et animale et de l'environnement, et dans le même temps de préserver la compétitivité de l'agriculture communautaire. Il convient d'accorder une attention particulière à la protection des groupes vulnérables de la population, notamment les femmes enceintes, les nourrissons et les enfants. Le principe de précaution devrait être appliqué et le présent règlement devrait assurer que l'industrie démontre que les substances ou produits fabriqués ou mis sur le marché n'ont aucun effet nocif sur la santé humaine ou animale ni aucun effet inacceptable sur l'environnement.

Considérant 16. Il convient de prévoir sous certaines conditions la possibilité de modifier ou de retirer l'approbation d'une substance active lorsqu'il n'est plus satisfait aux critères d'approbation ou lorsque le respect de la directive 2000/60/CE du Parlement européen et du Conseil du 23 octobre 2000 établissant un cadre pour une politique communautaire dans le domaine de l'eau est compromis.

Considérant 24. Les dispositions régissant l'octroi des autorisations doivent garantir un niveau élevé de protection. Lors de la délivrance d'autorisations pour des produits phytopharmaceutiques, l'objectif de protection de la santé humaine et animale et de l'environnement, en particulier, devrait primer l'objectif d'amélioration de la production végétale. Par conséquent, il devrait être démontré, avant leur mise sur le marché, que les produits phytopharmaceutiques présentent un intérêt manifeste pour la production végétale et n'ont pas d'effet nocif sur la santé humaine ou animale, notamment celle des groupes vulnérables, ou d'effet inacceptable sur l'environnement.

Article 21. Re-examen de l'approbation

1. La Commission peut réexaminer l'approbation d'une substance active à tout moment. Elle tient compte de la demande d'un État membre visant à réexaminer, à la lumière des nouvelles connaissances scientifiques et techniques et des données de contrôle, l'approbation d'une substance active, y compris lorsqu'au terme du réexamen des autorisations en vertu de l'article 44, paragraphe 1, des éléments indiquent que la réalisation des objectifs établis conformément à l'article 4, paragraphe 1, point a) iv) et point b) i), et en vertu de l'article 7, paragraphes 2 et 3, de la directive 2000/60/CE est compromise.

Si elle estime, compte tenu des nouvelles connaissances scientifiques et techniques, qu'il y a des raisons de penser que la substance ne satisfait plus aux critères d'approbation prévus à l'article 4⁷⁷ ou que des informations supplémentaires requises en application de l'article 6, point f), n'ont pas été communiquées, elle en informe les États membres, l'Autorité et le producteur de la substance active et accorde à ce dernier un délai pour lui permettre de présenter ses observations.

⁷⁷ Critères d'approbation des substances actives

2. La Commission peut solliciter l'avis des États membres et de l'Autorité ou leur demander une assistance scientifique ou technique. Les États membres peuvent faire part de leurs observations à la Commission dans les trois mois à compter de la date de la requête. L'Autorité communique son avis ou les résultats de ses travaux à la Commission dans les trois mois à compter de la date de la requête.

3. Lorsque la Commission arrive à la conclusion qu'il n'est plus satisfait aux critères d'approbation prévus à l'article 4 ou que des informations supplémentaires requises en application de l'article 6, point f), n'ont pas été communiquées, un règlement retirant ou modifiant l'approbation est adopté conformément à la procédure de réglementation visée à l'article 79, paragraphe 3.

L'article 13, paragraphe 4, et l'article 20, paragraphe 2, s'appliquent.

Annexe 7 : Combinaison des lignes de preuves du CIRC pour l'évaluation de la cancérogénicité, 2019

Extraits provenant de : IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans. Lyon, France. Amended January 2019.

Source : <https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2019/07/Preamble-2019.pdf>

The agent is carcinogenic to humans (Group 1)

This category applies whenever there is sufficient evidence of carcinogenicity in humans.

In addition, this category may apply when there is both strong evidence in exposed humans that the agent exhibits key characteristics of carcinogens and sufficient evidence of carcinogenicity in experimental animals.

The agent is probably carcinogenic to humans (Group 2A)

This category generally applies when the Working Group has made at least two of the following evaluations, including at least one that involves either exposed humans or human cells or tissues:

- Limited evidence of carcinogenicity in humans,
- Sufficient evidence of carcinogenicity in experimental animals,
- Strong evidence that the agent exhibits key characteristics of carcinogens.

If there is inadequate evidence regarding carcinogenicity in humans, there should be strong evidence in human cells or tissues that the agent exhibits key characteristics of carcinogens. If there is limited evidence of carcinogenicity in humans, then the second individual evaluation may be from experimental systems (i.e. sufficient evidence of carcinogenicity in experimental animals or strong evidence in experimental systems that the agent exhibits key characteristics of carcinogens).

Additional considerations apply when there is strong evidence that the mechanism of carcinogenicity in experimental animals does not operate in humans for one or more tumour sites. Specifically, the remaining tumour sites should still support an evaluation of sufficient evidence in experimental animals in order for this evaluation to be used to support an overall classification in Group 2A.

Separately, this category generally applies if there is strong evidence that the agent belongs, based on mechanistic considerations, to a class of agents for which one or more members have been classified in Group 1 or Group 2A.

The agent is possibly carcinogenic to humans (Group 2B)

This category generally applies when only one of the following evaluations has been made by the Working Group :

- Limited evidence of carcinogenicity in humans,
- Sufficient evidence of carcinogenicity in experimental animals,
- Strong evidence that the agent exhibits key characteristics of carcinogens.

Because this category can be based on evidence from studies in experimental animals alone, there is no requirement that the strong mechanistic evidence be in exposed humans or in human cells or tissues. This category may be based on strong evidence in experimental systems that the agent exhibits key characteristics of carcinogens.

As with Group 2A, additional considerations apply when there is strong evidence that the mechanism of carcinogenicity in experimental animals does not operate in humans for one or more tumour sites. Specifically, the remaining tumour sites should still support an evaluation of sufficient evidence in experimental animals in order for this evaluation to be used to support an overall classification in Group 2B.

The agent is not classifiable as to its carcinogenicity to humans (Group 3)

Agents that do not fall into any other group are generally placed in this category.

This includes the case when there is strong evidence that the mechanism of carcinogenicity in experimental animals does not operate in humans for one or more tumour sites in experimental animals, the remaining tumour sites do not support an evaluation of sufficient evidence in experimental animals, and other categories are not supported by data from studies in humans and mechanistic studies.

An evaluation in Group 3 is not a determination of non-carcinogenicity or overall safety. It often means that the agent is of unknown carcinogenic potential and that there are significant gaps in research.

If the evidence suggests that the agent exhibits no carcinogenic activity, either through evidence suggesting lack of carcinogenicity in both humans and experimental animals, or through evidence suggesting lack of carcinogenicity in experimental animals complemented by strong negative mechanistic evidence in assays relevant to human cancer, then the Working Group may add a sentence to the evaluation to characterize the agent as well-studied and without evidence of carcinogenic activity.

Integration of streams of evidence in reaching overall classifications (the evidence in bold italic represents the basis of the overall evaluation)

Stream of evidence			Classification based on strength of evidence
Evidence of cancer in humans ^a	Evidence of cancer in experimental animals	Mechanistic evidence	
<i>Sufficient</i>	Not necessary	Not necessary	Carcinogenic to humans (Group 1)
Limited or inadequate	<i>Sufficient</i>	<i>Strong (b) (1) (exposed humans)</i>	
<i>Limited</i>	<i>Sufficient</i>	Strong (b) (2-3), limited or inadequate	Probably carcinogenic to humans (Group 2A)
Inadequate	<i>Sufficient</i>	<i>Strong (b)(2) (human cells or tissue)</i>	
<i>Limited</i>	Less than sufficient	<i>Strong (b)(1-3)</i>	
Limited or inadequate	Not necessary	<i>Strong (a) (mechanistic class)</i>	
<i>Limited</i>	Less than sufficient	Limited or inadequate	Possibly carcinogenic to humans (Group 2B)
Inadequate	<i>Sufficient</i>	Strong (b) (3), limited or inadequate	
Inadequate	Less than sufficient	<i>Strong (b)(1-3)</i>	
<i>Limited</i>	<i>Sufficient</i>	<i>Strong (c) (does not operate in humans)^b</i>	
Inadequate	<i>Sufficient</i>	<i>Strong (c) (does not operate in humans)^b</i>	Not classifiable as to its carcinogenicity to humans (Group 3)
All other situations not listed above			

a: Human cancer(s) with highest evaluation, b: The strong evidence that the mechanism of carcinogenicity in experimental animals does not operate in humans must specifically be for the tumour sites supporting the classification of sufficient evidence in experimental animals

Annexe 8 : Inventaire (non exhaustif) des acteurs de la crise SDHi

1. L'Anses
2. Les chercheurs à l'origine de l'alerte SDHI
3. La Commission de déontologie et des alertes en matière de santé publique et d'environnement
cnDAspe
4. Le Comité de Prévention et de Précaution
5. La représentation nationale : Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques (OPECST)
6. Les fabricants des substances et leurs organisations professionnelles (UIPP Union des Industriels des Produits Pesticides)
7. Les utilisateurs (agriculteurs) et leurs organisations professionnelles
8. Les pouvoirs publics (Ministères Santé, Agriculture, Sport)
9. Organisations non gouvernementales (ONG) : Générations Futures, Reporterre, Pollinis (Petition auprès du Parlement européen No 0548/2019 on the impact of the use of SDHI fungicides on human health and the eco-systems)
10. Professionnels de la communication et journalistes : Libération, Le Point, Le Monde, Le Canard enchaîné, etc.
11. Les médias en ligne : réseaux sociaux, Wikipédia
12. Les citoyens
13. Les Agences Européennes : Efsa, Echa
14. Le Parlement Européen
15. La Commission Européenne
16. Les agences sanitaires des autres Etats-membres et des Etats-Unis

Annexe 9 : Test de la matrice de risque en trois dimensions

A titre d'exemple, la matrice de risque à trois dimensions (danger, exposition, causalité) a été testée de manière préalable afin de faire émerger un certain nombre de questions et de points de discussion qui pourraient être la base des échanges entre la cnDAspe, les institutions de sécurité sanitaire et les autorités compétentes pour rendre la matrice opérationnelle.

L'analyse a porté sur trois cas différents : une classe de fongicides actifs sur une même cible pour les SDHi, un groupe d'insecticides appartenant à une même famille chimique pour les néonicotinoïdes, et une substance active seule pour le glyphosate. Cette variation de typologie illustre l'adaptabilité de cette matrice tout en gardant à l'esprit que l'interprétation et la communication des résultats obtenus devront être contextualisées.

Le cas des néonicotinoïdes

La modification des conditions d'approbation de 3 néonicotinoïdes a été formulée préalablement par la Commission Européenne sur la base des avis de l'Efsa en 2013 qui avait identifié un risque sanitaire pour les abeilles. « En particulier, l'utilisation de produits phytopharmaceutiques contenant de la clothianidine, du thiaméthoxame ou de l'imidaclopride à des fins de traitement des semences et de traitement des sols devrait être interdite dans les cultures qui attirent les abeilles et dans les céréales, sauf dans les cultures sous serre et dans les céréales d'hiver. Les traitements foliaires à l'aide de produits phytopharmaceutiques contenant de la clothianidine, du thiaméthoxame ou de l'imidaclopride devraient être interdits dans les cultures qui attirent les abeilles et dans les céréales, à l'exception des utilisations sous serre et des utilisations après la floraison. Les cultures qui sont récoltées avant la floraison ne sont pas censées attirer les abeilles. » A noter que d'un point de vue écotoxicologique, ces trois molécules étaient classées depuis 2009 comme « très toxiques pour le milieu aquatique (danger aigu et chronique, catégorie 1) ». L'Anses a été saisie en 2015 pour réexaminer les restrictions d'usage de ces trois substances actives, évaluer la demande de renouvellement de l'acétamipride et du thiaclopride, et examiner les nouvelles études scientifiques pour indiquer si elles étaient de nature à remettre en question les usages prévus par les AMM pour les 5 néonicotinoïdes précités. En 2016, l'Anses a conclu qu'en l'absence de mesures de gestion adaptées, l'utilisation des néonicotinoïdes entraînait de sévères effets négatifs sur les espèces non-cibles qui fournissent des services écosystémiques incluant la pollinisation et la lutte intégrée. Ils entraînent notamment des effets sublétaux lorsque les espèces non-cibles sont exposées à des doses d'exposition faibles pendant de longues périodes. L'Anses a également identifié des conditions restrictives d'emploi pour limiter l'exposition des pollinisateurs.

Construction de la matrice de risque à partir des données disponibles en 2013 (date du moratoire européen) : les données concernent la santé des écosystèmes, et plus spécifiquement les abeilles mellifères. Elles étaient suffisamment étayées pour mener une évaluation quantitative des risques classiques (188–190). De ce fait, l'usage d'une matrice qualitative à trois dimensions se révèle dans ce cadre moins utile. L'exercice a néanmoins été réalisé.

Danger : surmortalité, et troubles d'orientation des abeilles butineuses avec défaut de retour à la ruche : études expérimentales (à l'époque, pas d'étude de terrain). Apparemment pas d'effet sur les couvées. Les effets sont donc à la fois une mortalité (en aigu) et une neurotoxicité (en chronique). Les effets peuvent être considérés comme graves si l'on se réfère aux critères existants présentés dans le chapitre V.1.3.1, bien que peu adaptés aux écosystèmes. En l'état des connaissances, le danger pouvait donc être considéré comme « grave » pour les abeilles adultes (catégorie 4 en rouge).

Exposition : poussières émises lors des semis de semences enrobées, de taille équivalente aux pollens. Les ventes en 2012 et 2013 équivalaient pour les 5 molécules précitées à presque 400 tonnes annuelles (pour information en 2019, un peu moins de 4 tonnes ont été vendues. De tels tonnages concernent à ce jour seulement 16 % des substances actives). Les estimations des expositions réalisées par l'Efsa en 2013, sur la

base des quantités appliquées à l'hectare et d'un facteur de dépôt sur la végétation adjacente au champ, mentionnent des expositions importantes (avec des dépassements importants de DL50 (dose entraînant 50 % de mortalité d'une population donnée), principalement lors des semis de maïs et de céréales, et dans une moindre mesure pour le colza) : ces trois cultures représentent un nombre d'hectares importants en France. Les abeilles semblent faire partie des populations particulièrement sensibles (par comparaison aux bourdons par exemple). Elles sont présentes aux époques de floraison. Enfin, certains néonicotinoïdes remplissent les critères de persistance formulés dans l'annexe 13 du règlement Reach (demi-vie dans les sols > 120 jours). Les expositions pouvaient donc être considérées comme « modérées » (catégorie 3 en orange).

Causalité : la causalité n'était pas suffisamment établie à l'époque car seules des études expérimentales sur l'abeille mellifère avaient été produites. Il y avait donc peu de diversité de modèles employés. Ainsi elle aurait pu être qualifiée de « faible » (catégorie ±).

Conclusion :

Danger/ Exposition	1	2	3	4
1	Causalité inconnue Causalité ± Causalité + Causalité ++	Causalité inconnue Causalité ± Causalité + Causalité ++	Causalité inconnue Causalité ± Causalité + Causalité ++	Causalité inconnue Causalité ± Causalité + Causalité ++
2	Causalité inconnue Causalité ± Causalité + Causalité ++	Causalité inconnue Causalité ± Causalité + Causalité ++	Causalité inconnue Causalité ± Causalité + Causalité ++	Causalité inconnue Causalité ± Causalité + Causalité ++
3	Causalité inconnue Causalité ± Causalité + Causalité ++	Causalité inconnue Causalité ± Causalité + Causalité ++	Causalité inconnue Causalité ± Causalité + Causalité ++	Causalité inconnue Causalité ± Causalité + Causalité ++
4	Causalité inconnue Causalité ± Causalité + Causalité ++	Causalité inconnue Causalité ± Causalité + Causalité ++	Causalité inconnue Causalité ± Causalité + Causalité ++	Causalité inconnue Causalité ± Causalité + Causalité ++

La matrice aurait conduit à une conclusion orange (voir encadré). Selon cette méthodologie, des mécanismes de protection de la santé humaine ou environnementale auraient été proposés (par exemple la restriction de certains usages). A noter qu'à ce jour, l'exposition moindre des abeilles (passage en catégorie 2) conduirait à la même conclusion.

A noter que depuis 2013, les données de la littérature ont confirmé à la fois l'exposition des abeilles, et une surmortalité des abeilles exposées à certains néonicotinoïdes. La production de miel ne semblait pas atteinte en raison de mécanisme compensatoire mis en place par les colonies d'abeilles pour maintenir la productivité au dépend des couvains mâles. Aucune autre donnée sur d'autres espèces d'abeilles (sauvages, elles-mêmes potentiellement défavorisées par l'activité des mellifères) n'a cependant été produite.

Dans ce dossier, le juge interne est également intervenu à plusieurs reprises pour confirmer le retrait (ou le non-ocotroi) des AMM de divers néonicotinoïdes⁷⁸.

C'est dans ce contexte que la loi du 14 décembre 2020 a été adoptée et ré-autorise jusqu'en 2023 l'usage des néonicotinoïdes pour les seules cultures de la betterave sucrière, menacées par les virus de la jaunisse. Ces virus, transmis par des pucerons, entraînent des baisses de rendements, qui, selon le gouvernement, mettent économiquement en danger la filière. Dans le même temps, l'Anses identifie des solutions alternatives aux usages des néonicotinoïdes sur les betteraves à court et moyen termes (2 à 3 ans)⁷⁹. La dérogation d'usage ici considère donc non pas l'absence d'un risque environnemental, mais un risque économique pour le secteur de la betterave sucrière (chute des récoltes de 30 % en 2020), et encadre particulièrement les usages pour considérer que le risque peut être maîtrisé au mieux (autorisation sur un seul type de cultures, considéré d'ailleurs comme à moindre risque dans les premières évaluations de l'Efsa, et autorisation temporaire, avec interdiction de certaines cultures pour la rotation dans l'année qui suit). Il s'agit ici d'une décision politique, qui amène néanmoins des restrictions d'usage (on peut d'ailleurs se demander si la réduction des expositions engendrées par l'interdiction de ces composés pour les

⁷⁸ CE, 9 octobre 2002, Union nationale de l'apiculture française, n° 233876, Rec. ; CE, 28 avril 2006, Association générale des producteurs de maïs et autres, n° 269103, Inédit ; CE, 16 février 2011, Confédération paysanne et autres, n° 314016, Tab. ; CE, 11 juin 2014, Société Syngenta Seeds SAS, n° 361848.

⁷⁹ Actualité du 2 juin 2021. <https://www.anses.fr/fr/content/des-solutions-alternatives-aux-n%C3%A9onicotino%C3%AFdes-pour-lutter-contre-la-jaunisse-dans-les>

grandes cultures de céréales ou de colza, ainsi que les restrictions d'emploi en dehors des périodes de floraison ne permet pas, à ce jour, de basculer la conclusion dans la catégorie « orange » de la matrice).

Le cas du glyphosate

Suite aux avis divergents entre le CIRC et le BfR sur les dangers du glyphosate pour la santé humaine, l'Anses avait été saisie en 2015 (saisine n° 2015-SA-0093) pour évaluer le potentiel cancérigène de la substance. Elle avait conclu que le niveau de preuve de cancérogénicité chez l'animal et l'être humain était relativement limité et ne permettait pas de proposer un classement du glyphosate en tant que cancérogène avéré ou présumé pour l'être humain. En revanche, la classification CLP en catégorie 2 (substances suspectées d'être cancérogènes pour l'être humain) pouvait être envisagée. Les conclusions du GECU étaient les suivantes : « Les résultats des études épidémiologiques ne sont pas homogènes, un manque de puissance et/ou des biais sont relevés. Les expositions à un produit formulé défini ne sont pas renseignées précisément, à la fois qualitativement (exposition à quels produits) et quantitativement (niveau, fréquence d'exposition). En conséquence, le niveau de preuve pour associer le glyphosate à un risque augmenté de lymphome non-Hodgkinien est limité chez l'homme. La revue des données de cancérogenèse expérimentale chez l'animal montre un lien entre l'exposition au glyphosate et l'occurrence de quelques types de tumeurs, mais généralement limitée à un seul sexe et selon les cas sur des lignées sensibles ou à fortes doses. Au vu de l'ensemble des résultats, le niveau de preuve de cancérogénicité du glyphosate chez l'animal peut être considéré comme relativement limité. Il est peu probable que le glyphosate ait un effet potentiel sur la perturbation endocrinienne des voies dépendantes de la régulation œstrogénique ; des études complémentaires pourraient confirmer cette hypothèse. ». Concernant la génotoxicité, « le niveau de preuve de la génotoxicité du glyphosate chez l'animal peut être considéré comme relativement limité, en revanche des éléments complémentaires devront être fournis en ce qui concerne les préparations contenant du glyphosate. ». « Sur le plan de l'étude des mécanismes d'action conduisant à la toxicité, il convient également de souligner que certaines études témoignent d'un stress oxydant, lequel nécessiterait une investigation complémentaire. En effet, les preuves pour affirmer qu'un mécanisme oxydant a réellement lieu *in vivo* après exposition au glyphosate, et que celui-ci est directement induit par le glyphosate sont insuffisantes mais on ne peut l'exclure. Cet effet pourrait être à l'origine de l'induction de cassures de brins d'ADN mis en évidence dans le test des comètes *in vitro*. Ce point mériterait d'être évalué avec la plus grande attention dans le cadre des discussions sur le classement de la substance active qui auront lieu sous la responsabilité de l'Echa. »

Construction de la matrice de risque à partir des données disponibles en 2015 (date de la saisine de l'Anses) : les données concernent la santé humaine, et se sont, à l'époque, surtout focalisées sur les notions de danger et de causalité.

Danger : observations de tumeurs chez l'animal (mais absence de convergence des résultats sur les modèles animaux), données épidémiologiques mentionnant un risque accru de lymphomes bien que les expositions soient assez peu caractérisées (glyphosate versus produits phytopharmaceutiques). Mécanisme impliquant un stress oxydant, suggérant des effets pour des niveaux de dose élevés (notion de seuil). Le danger pourrait donc être considéré comme modéré bien que les effets aient été caractérisés comme cancérogènes (ici on donne donc plus de poids à la question du seuil qu'au caractère de gravité de l'effet considéré) (catégorie 3 en orange).

Exposition : les ventes de glyphosate en 2015 représentent plus de 8000 tonnes annuelles. C'est le deuxième pesticide le plus utilisé après le soufre. La part de cultures traitées est importante à l'échelle de la France, elle varie en fonction du type de cultures (cane à sucre, vigne et arboriculture sont particulièrement concernées, grandes cultures un peu moins mais leur superficie est plus importante). Le glyphosate est majoritairement retrouvé dans les sols et les eaux mais pas (ou peu) dans l'air et dans les aliments. Les données de biomonitoring ne sont pas nombreuses : le glyphosate avait été détecté dans presque la moitié d'une cinquantaine de femmes de la cohorte bretonne Pelagie (2002-2006) qui avait déclaré utiliser des herbicides, il n'a été détecté que dans 0,3 % d'un millier de femmes de la cohorte Elfe

(population générale, 2011). Le glyphosate n'est pas persistant ni bioaccumulable mais on le retrouve car son usage est massif et disséminé. En combinant les éléments d'usage et de biomonitoring, les expositions pourraient ainsi être considérées comme « modérées » (3 en orange).

Causalité : l'absence de convergence des données et la difficile transposition des observations faites sur les rongeurs ne permet pas de conclure sur la causalité. En revanche les données mécanistiques sont en faveur d'une action oxydante conduisant, à des concentrations élevées, à des effets sur l'ADN. La causalité pourrait donc être qualifiée de « modérée » (catégorie +).

Conclusion :

Danger/ Exposition	1	2	3	4
1	Causalité inconnue	Causalité inconnue	Causalité inconnue	Causalité inconnue
	Causalité ±	Causalité ±	Causalité ±	Causalité ±
	Causalité +	Causalité +	Causalité +	Causalité +
	Causalité ++	Causalité ++	Causalité ++	Causalité ++
2	Causalité inconnue	Causalité inconnue	Causalité inconnue	Causalité inconnue
	Causalité ±	Causalité ±	Causalité ±	Causalité ±
	Causalité +	Causalité +	Causalité +	Causalité +
	Causalité ++	Causalité ++	Causalité ++	Causalité ++
3	Causalité inconnue	Causalité inconnue	Causalité inconnue	Causalité inconnue
	Causalité ±	Causalité ±	Causalité ±	Causalité ±
	Causalité +	Causalité +	Causalité +	Causalité +
	Causalité ++	Causalité ++	Causalité ++	Causalité ++
4	Causalité inconnue	Causalité inconnue	Causalité inconnue	Causalité inconnue
	Causalité ±	Causalité ±	Causalité ±	Causalité ±
	Causalité +	Causalité +	Causalité +	Causalité +
	Causalité ++	Causalité ++	Causalité ++	Causalité ++

La matrice aurait conduit à une **conclusion orange**, et donc à la mise en œuvre d'action en vue de réduire les risques. On peut néanmoins noter que depuis la nouvelle expertise de l'Inserm parue en 2021, les présomptions de preuves pour le glyphosate sont passées de faibles à moyennes pour ce qui concerne le lymphome non Hodgkinien, ce qui pourrait conduire à une catégorie supérieure pour la causalité.

Ici, il est utile de rappeler que les divergences de conclusions des Institutions sont aussi liées à une appréhension différente de la question d'un point de vue méthodologique, parfois étudiée sur la base du danger uniquement, parfois sur la base des risques (dangers combinés à l'exposition), parfois limitée à l'étude des effets de la substance active, ou englobant les études du ou des produits phytopharmaceutiques qui contiennent, en plus des substances actives, d'autres composés. L'exemple plus ancien du formaldéhyde, classé cancérigène certain par le CIRC il y a de nombreuses années, est aussi révélateur de ces différences. On peut relever des points communs dans la façon dont ces substances ont été/ sont considérées à l'échelle réglementaire au vu des données sur les dangers versus celles sur les risques.

En 2018, le ministre de la transition écologique et solidaire s'était engagé à mettre fin, en France aux principaux usages du glyphosate, du fait de sa classification par le CIRC. Ainsi l'utilisation du glyphosate est, depuis octobre 2020 (date de publication par l'Anses de l'évaluation comparative des alternatives non chimiques au glyphosate), interdite pour les situations où il peut être substitué par une solution non chimique. Les usages devraient donc se réduire dans les prochaines années, ce qui pourrait conduire à une baisse potentielle des expositions.

Quelques années auparavant (2012), les juges se sont prononcés à plusieurs reprises, sur les produits Roundup à base de glyphosate. A chaque fois, leurs conclusions étaient basées sur la façon dont l'évaluation du produit phytopharmaceutique avait été menée (évaluation complète ou pas), mais pas sur le danger ou les risques liés au glyphosate (en 2012, le CIRC n'avait pas rendu ses conclusions). Le Conseil d'État a ainsi annulé le refus du ministre de l'Agriculture d'abroger l'AMM du "roundup express" faite par une association, en ce sens qu'une substance contenue dans le produit, et inscrite à la liste des substances actives (acide pélargonique) n'était pas mentionnée comme telle dans le dossier d'AMM (la raison évoquée étant la concentration faible). Ainsi la décision par laquelle le ministre a rejeté la demande d'abrogation de cette autorisation était entachée d'erreur de droit et devait être annulée⁸⁰. Dans deux autres cas (pour les "round-up GT plus" et "roundup extra 360"), les rejets par le ministre ont été validés par le juge car l'évaluation avait été réalisée selon les méthodes en vigueur⁸¹. A propos, cette fois, du

⁸⁰ CE, 7 mars 2012, Mouvement pour les droits et le respect des générations futures et autre, n°332805: à propos du Round Up Express.

⁸¹ CE, 7 mars 2012, Affaires n°s 332804 et 332806 - à propos du Roundup GT plus et du Roundup Extra 360.

Round up Pro 360, c'est le tribunal administratif de Lyon qui a, dans un jugement du 15 janvier 2019, et donc postérieur aux conclusions du CIRC⁸², sur le fondement du principe de précaution, annulé la décision du 6 mars 2017 de l'Anses autorisant la mise sur le marché du produit. Malgré l'approbation de la substance active (glyphosate) par l'Union européenne, le tribunal a estimé que les études scientifiques et les expériences animales montraient que le Roundup Pro 360, préparation commerciale dont la toxicité est plus importante que celle du glyphosate, est un produit potentiellement cancérigène pour l'homme, suspecté d'être toxique pour la reproduction humaine et pour les organismes aquatiques. Il en a déduit que l'utilisation du Roundup Pro 360 porte une atteinte à l'environnement susceptible de nuire de manière grave à la santé humaine.

Le cas des SDHi

L'Anses s'est saisie le 24 mai 2018 pour évaluer le signal concernant les risques potentiels pour la santé et l'environnement lié à l'usage en agriculture des fongicides SDHi qui a été formulé par des scientifiques. «L'objectif de cette expertise était de déterminer si les informations et hypothèses scientifiques mentionnées par les auteurs d'une tribune sur les risques potentiels pour la santé de l'usage en agriculture des fongicides SDHi apportent, au regard des données de la littérature, des évaluations européennes des substances et des données issues de la phytopharmacovigilance, des éléments en faveur d'une exposition et de risques qui n'auraient pas été pris en compte dans l'évaluation des substances actives fongicides concernées ».

L'Anses avait conclu que les informations et hypothèses scientifiques apportées par les lanceurs de l'alerte n'apportaient pas d'éléments en faveur de l'existence d'une alerte sanitaire qui conduirait au retrait des autorisations de mise sur le marché actuellement en vigueur conformément aux cadres réglementaires nationaux et européens. Trois critères ont été mis en avant :

- le niveau des expositions alimentaires totales rapportées aux seuils toxicologiques actuellement établis est faible et les dépassements de LMR pour ces substances actives sont exceptionnels,
- le métabolisme de ces substances est important et leur élimination est rapide,
- au regard des sources consultées, il n'a pas été identifié de données suggérant une augmentation de l'incidence des cancers spécifiques associés au déficit en SDH, chez l'être humain non porteur de mutation (chez les professionnels exposés par exemple), malgré une commercialisation parfois ancienne de ces molécules SDHi (par exemple le boscalid), ni de données suggérant un impact pour les organismes de l'environnement malgré la classification (CLP) en catégorie 1 de toxiques aquatiques aussi bien en aiguë que chronique pour le benzovindiflupyr, bixafen, carboxin, flutolanil, fluxapyroxad, isopyrazam, penflufen, penthiopyrad, pydiflumetofen et sedaxane (H400, H410).

Construction de la matrice de risque à partir des données disponibles en 2018 (date de la saisine de l'Anses): les données concernent la santé humaine. L'incertitude est importante et l'évaluation quantitative des risques sanitaires ne pouvait pas être menée du fait de l'absence d'indicateurs quantitatifs (mesure des expositions, valeurs toxicologiques de référence par exemple). La matrice de risque peut donc avoir ici une importance pour aider à la décision.

Danger : la carboxine, le fluxapyroxad, l'isopyrazam, le penflufen, et le sedaxane, disposaient de données de cancérogénicité réglementaires ayant entraîné une proposition de classification en substance cancérigène « possible » (CLP, catégorie 2) par l'Efsa. Pour d'autres (boscalid, fluopyram, benzovindiflupyr, penthiopyram), les données étaient considérées comme non transposables à l'être humain (récepteur nucléaire CAR, tumeurs thyroïdiennes et de la glande de Harder). Au niveau mécanistique, les SDHi bloquent la succinate déshydrogénase (SDH), le complexe II de la chaîne respiratoire mitochondriale et donc la transmission des électrons selon la séquence des « complexes II-III-IV ». Leur toxicité sur l'être humain fait l'objet d'hypothèses actuellement testées du fait de la grande conservation de la SDH à travers l'évolution des espèces vivantes. Plusieurs pistes de travail sont à l'étude,

⁸² GRIIGEN, n° 1704067.

dont les cancers et les maladies neurodéveloppementales. A noter qu'en 2018, le penthiopyram, le benzovindiflupyr et le bixafen étaient classés « très toxiques pour les organismes aquatiques (au moins en chronique, catégorie 1). Les dangers pourraient donc être catégorisés en « modérés » à « graves » en fonction des molécules et en fonction des effets sur la santé des êtres humains ou sur les écosystèmes.

Exposition : les modes d'exposition ne sont pas réellement connus. Les usages des SDHi sont plutôt importants et concernent surtout 7 substances actives (boscalid, fluopyram, fluxapyroxad, bixafen, benzovindiflupyr, carboxine et sedaxane) : les ventes des molécules autorisées en 2018 étaient de l'ordre de 825 tonnes annuelles. Ils sont utilisés pour le traitement des semences, puis, selon l'Anses, dans les cultures de colza, certains fruits (dont la vigne) et légumes. Ils sont également préconisés dans les grandes cultures en traitement préventif pour gagner en rendement et en association avec d'autres substances actives pour éviter des résistances. Si on se réfère aux données d'exposition de l'EAT2 (année 2013 en revanche), les SDHi ne se situent pas dans la liste des pesticides ayant les expositions les plus importantes, mais sur 254 substances, le flutolanil se situe tout de même dans la première moitié au 83^{ème} rang, avec une exposition estimée à 0,18 µg/kg/j (les expositions au boscalid sont classées 145^{èmes} avec une valeur de 0,08 µg/kg/j). Ces données sont informatives même si on ne peut leur attribuer un sens biologique en l'absence de modèle PBTK ou de données de biomonitoring. Par ailleurs, leur fréquence de quantification étant relativement faible (moins de 10 %), l'incertitude sur ces résultats est importante (nombreuses données censurées). Les SDHi n'étaient par contre presque jamais retrouvés dans l'eau de boisson, ni dans les eaux souterraines, ni dans l'air : les mesures dans les eaux superficielles concernaient exclusivement le boscalid qui était quantifié dans moins de 20 % des eaux de surface sans dépassement des normes, et le flutolanil et la carboxine qui ont été rarement quantifiés. En revanche, leur persistance dans les sols peut être qualifiée d'importante, et certains SDHi sont quantifiés dans des matrices apicoles (10 % et 24 % respectivement pour le boscalid et le fluopyram), plutôt à proximité des vignes. Enfin, le boscalid a été détecté dans 63 % des échantillons de cheveux de 311 femmes de la cohorte Elfe. Concernant les usages, ceux-ci sont importants mais il n'y a pas (ou très peu) de dépassements de normes. Néanmoins, les données sont assez peu nombreuses. Ainsi, il pourrait être envisagé une catégorie « grave » (4 en rouge) du fait de leur usage important, de leur persistance dans les sols et les matrices apicoles.

Causalité : la causalité ne pouvait être considérée à l'époque en raison de l'absence de pluralité (catégorie « inconnue »).

Conclusion :

Danger/ Exposition	1	2	3	4
1	Causalité inconnue Causalité ± Causalité + Causalité ++	Causalité inconnue Causalité ± Causalité + Causalité ++	Causalité inconnue Causalité ± Causalité + Causalité ++	Causalité inconnue Causalité ± Causalité + Causalité ++
2	Causalité inconnue Causalité ± Causalité + Causalité ++	Causalité inconnue Causalité ± Causalité + Causalité ++	Causalité inconnue Causalité ± Causalité + Causalité ++	Causalité inconnue Causalité ± Causalité + Causalité ++
3	Causalité inconnue Causalité ± Causalité + Causalité ++	Causalité inconnue Causalité ± Causalité + Causalité ++	Causalité inconnue Causalité ± Causalité + Causalité ++	Causalité inconnue Causalité ± Causalité + Causalité ++
4	Causalité inconnue Causalité ± Causalité + Causalité ++	Causalité inconnue Causalité ± Causalité + Causalité ++	Causalité inconnue Causalité ± Causalité + Causalité ++	Causalité inconnue Causalité ± Causalité + Causalité ++

La matrice conduirait à une conclusion orange à rouge en fonction des molécules. Cela se traduirait donc par le déclenchement d'une clause de sauvegarde pour les molécules les plus utilisées qui seraient les plus toxiques⁸³, et la mise en œuvre d'action en vue de réduire les risques pour les autres.

On peut noter que depuis 2018, l'isopyrazam a été classé CLP cancérigène de catégorie 2, reprotoxique de catégorie 1B et très toxique pour les organismes aquatiques en aigu et en chronique (catégorie 1) mais qu'il n'est pas utilisé selon la banque nationale des ventes de produits phytopharmaceutiques (BNVD) ; le sedaxane en revanche a été classé cancérigène de catégorie 2, et la carboxine et le fluxapyroxad très toxiques pour les organismes aquatiques (catégorie 1). En revanche, le tonnage de vente de l'ensemble des molécules, a

⁸³ Par exemple le bixafen et le benzovindiflupyr qui avaient les plus gros tonnages et étaient classés très toxiques pour les organismes aquatiques.

chuté en 2019 à 480 tonnes (contre 825 tonnes en 2018). On peut donc suggérer qu'une réduction des usages va conduire à une réduction potentielle des expositions (à confirmer).

C'est dans ce contexte de controverse, que l'association Générations Futures a annoncé en janvier 2020 par voie de presse, saisir le tribunal administratif de Lyon d'un recours en annulation contre le refus d'abroger l'AMM de 3 pesticides SDHi : le Keynote (contenant du bixafen et du fluopyram) et l'Aviator Pro de Bayer (contenant du bixafen), et le Librax de BASF (contenant du fluxapyroxad). L'audience n'a pas encore eu lieu.