



26/04/2022

Science, éthique et communication, quand le chercheur devient lanceur d'alerte : *Le cas des SDHi*

Professeur Jean-François NARBONNE,

Docteur en Nutrition, Docteur ès-Sciences en Toxicologie
Professeur honoraire de Toxicologie, Université de Bordeaux
Ancien directeur de l'équipe de Biochimie-Toxicologique LPTC CNRS 5805
Ancien expert auprès de l'ANSES, du Conseil de l'Europe et de l'UNEP
Expert judiciaire, Expert Conseil, Membre de l'ATC

Pièces Jointes :

- 01- Analyse des faits et commentaires
- 02- Réponse à l'appel aux scientifiques
- 03- Contextes particuliers
- 04- Commentaires sur les documents publiés par l'équipe
- 05- Commentaires sur l'audition par l'OPECST
- 06- Ethique et communication

ANNEXE 1 : Présentation de l'association ATC.

ANNEXE II : Appel aux chercheurs

ANNEXE III : Etre responsables, respecter la science et agir vite

ANNEXE IV : Du collectif à l'individuel, mon parcours

ANNEXE V : Mon CV

02 : Réponse à l'appel aux scientifiques

Appel aux scientifiques pour la signature d'une pétition pour éviter une catastrophe sanitaire liée à l'usage des SDHIs : Être responsables, respecter la science et agir vite.

Le 15 décembre notre association ATC-Paris (cf. Annexe I) a été sollicitée pour signer un appel public de chercheurs demandant l'arrêt de l'usage des SDHI en milieu ouvert. Cet appel alors signé par 106 chercheurs était formulé comme rapporté dans l'Annexe II.

La justification de cet appel était exposée dans une tribune intitulée : **Être responsables, respecter la science et agir vite**, (Annexe III).

Demander à notre association d'adhérer à cet appel dans la formulation qui est soumise, nous a profondément interpellé. Elle concerne une démarche de chercheurs publics qui choisissent de sortir du cadre strict de leurs laboratoires et de leur moyen de communication habituel, à savoir des publications dans des revues scientifiques. Les signataires demandent donc à leurs collègues, de sortir du cadre de leur statut de fonctionnaire et du code de déontologie qui lui est associé, en adoptant une démarche d'appel public, de pétitions, plus habituelle dans le domaine politique et syndical (engagement citoyen) que dans le domaine scientifique. En effet, notre association ATC est justement née de la volonté de chercheurs publics qui, ayant été des lanceurs d'alertes « historiques », ont décidé de mettre leur savoir au service du public et des décideurs par des actions de formation et d'information, permettant d'avoir les bases minimales pour asseoir leur opinion ou établir les choix de gestion. L'ATC a donc une mission de formation en organisant des modules d'enseignement et des conférences et une mission d'information en réalisant des dossiers scientifiques indépendants sur les sujets d'actualité. De plus elle effectue des missions d'expertises en fournissant aux citoyens, y compris les lanceurs d'alerte, les données objectives relatives aux thèmes étudiés. Un point supplémentaire est l'intérêt que nous portent les pouvoirs publics puisque, si les initiateurs de l'alerte sur les SDHIs ont été auditionnés par l'OPECST le 23 janvier 2020, l'ATC a été auditionnée par les commissions d'enquête du Sénat sur les crises Lubrizol le 21 janvier et pollution des sols miniers le 26 février (deux cas où l'ATC avait assisté les lanceurs d'alerte).

Les divergences :

Pour pouvoir répondre rationnellement à la question posée par l'invitation à signer l'appel de ces chercheurs, il ne s'agissait pas de réagir superficiellement ou émotionnellement, mais de mener une analyse critique des étapes ayant conduit les chercheurs signataires de l'appel à cette forme d'action. Il s'agissait donc d'éviter de tomber dans l'attitude insupportable qui résume les divergences à des conflits d'intérêts, raccourci qui a le « mérite » d'éviter toute discussion de fond. Ce type d'argument est d'autant plus improbable qu'il s'adresse à des chercheurs d'EPST qui par définition ne sont pas sensible aux arguments financiers.

Pour moi l'argument le plus choquant était la mise en cause grave de l'action de l'ANSES et de l'indépendance de ses experts, qui en fait sont des collègues chercheurs des EPST (ils peuvent même venir de leur laboratoire), qui eux aussi mettent leurs compétences au service de la société. Cela remet aussi en cause le choix des chercheurs de ma génération, qui sont nombreux à s'être engagé pour des changements profonds de la gestion des risques et pour arrêter ou ralentir les catastrophes planétaires annoncées dès les années soixante. On comprend donc qu'à titre personnel, cette interrogation impliquait un regard critique sur les motivations qui avaient guidé mes choix de recherche et d'action auprès de la « société civile ». Ceci impliquait d'analyser par comparaison, les possibilités actuelles pour un chercheur public de

s'exprimer, de voir quels sont les choix qui lui sont offerts compte tenu de structures administratives mises en place depuis les années soixante-dix, des relais par les ONGs spécialisées et surtout des nouveaux moyens de communication (internet, réseaux sociaux). En fait, le choix fondamental pour exprimer un esprit critique (moteur de la recherche) est entre deux possibilités : (1) soit œuvrer à l'intérieur des comités d'expert des Agences comme l'ANSES, ou le chercheur sera confronté à des débats scientifiques pluridisciplinaire ; (2) soit passer par les relais de la communication publique via les ONGs et les polémiques publiques animées par des non scientifiques et soumis aux dérives médiatiques et politiques.

Pour éviter le mélange des genres, la réflexion doit porter à différents niveaux :

- Comment des résultats fragmentaires issus de la recherche (fondamentale ?) peuvent-ils constituer une alerte ?
- Comment un chercheur peut-il communiquer cette alerte en dehors des publications scientifiques, tout en restant dans le cadre de son statut de fonctionnaire et de la déontologie qui lui est liée ?
- Où se situe la limite entre le scientifique et le militant qui cohabitent dans un chercheur public impliqué dans l'étude des relations santé-environnement ?

Sur le plan plus pratique, on peut se poser la question : Que nous enseigne l'expérience sur l'efficacité pour changer « l'histoire » de la démarche interne (changer les choses de l'intérieur) par rapport à la démarche externe (remettre en cause les structures existantes par un appel au peuple) ? Ce dilemme remonte au moins à la révolution Française et s'est posé à la génération de 68 comme il se pose à la nouvelle génération.

Finalement, devant toutes les réserves que nous pouvions objecter à la pétition, l'ATC a décidé de ne pas se joindre au collectif. Comme chacun des membres devait se positionner, il fallait objectiver individuellement nos points de vue dans le détail pour comprendre comment, à partir d'une problématique de fond sur des questions santé-environnement pouvait-on agir. Pour moi, ce choix j'avais à la faire dans ma position particulière de biochimiste et de toxicologue, d'enseignant universitaire, de directeur successif de plusieurs laboratoires de recherche dans le domaines santé-environnement en France et à l'étranger, et enfin comme expert en évaluation des risques dans les Agences sanitaires nationales (CSHPPF, AFSSA, AFSSET, ANSES, COCT), Européennes (Conseil de l'Europe, SCF, EFSA) et Internationales (UNEP, OMS).

Il est évident que l'on ne peut répondre à un tel questionnement en quelques lignes, et dans les textes suivants j'ai essayé de livrer quelques-unes de mes réflexions.

03 : Mises au point sur les contextes liés aux questions posées

Pour bien appréhender les différents éléments déterminants dans l'analyse de la situation il faut rappeler les contextes particuliers du sujet santé-environnement-réglementation.

I : Contexte général

On ne peut comprendre les ressorts d'une discussion que si l'on se situe dans le cadre d'une évolution historique. Dans le domaine scientifique particulier relatif à la santé, l'évolution des connaissances a été étroitement liée à celle des outils d'investigation. Ainsi pour l'observation, on est passé du niveau macroscopique au microscopique puis au moléculaire, c'est-à-dire de la constatation à l'explication. Les évolutions les plus récentes correspondent à celle de Pasteur à la fin du XIX^e siècle et à celle de la biologie moléculaire à la fin du XX^e siècle. Le XXI^e siècle correspond à la diffusion des techniques « omiques » et aux applications généralisées de l'informatique comme outil d'aide tant à l'expérimentation (robotisation...) qu'à la compréhension (modélisation, intelligence artificielle...). Parallèlement des progrès immenses ont porté sur les techniques analytiques permettant de détecter et de quantifier un nombre considérable de substances dans toutes les matrices. Ainsi on est passé du ppm ou mg/kg pour le DDT dans les années soixante au ng/kg ou par /L dans les années 90 pour les dioxines par exemple, ce qui a totalement changé l'évaluation des expositions (exposomes). L'augmentation des connaissances sur les mécanismes d'action a entraîné des difficultés accrues dans l'identification des liens de causalité. Pour ce qui concerne la toxicité à court terme le lien de causalité peut être établi avec une facilité relative, mais pour ce qui concerne les effets à long terme, y compris sur plusieurs générations, les liens de causalité sont plus difficiles à établir. Des mécanismes complexes et multi-étapes, impliquent des possibilités d'interactions nombreuses, en particulier du fait des multi-expositions ou des facteurs de susceptibilité. De plus il est maintenant nécessaire de relier entre elles des données d'observations à différents niveaux d'organisation (du récepteur à l'organisme et même à l'écosystème) issues de techniques différentes (in silico, in vitro, in vivo, épidémiologie, écologie...). Le nombre de données générées peut être si élevé et la complexité mécanistique telle que leur interprétation ne peut se faire qu'avec l'assistance d'algorithmes et de la modélisation (analyses omiques, transferts et cinétiques, QSARs, biostatistiques, AOP...) et dans un cadre pluridisciplinaire. Ainsi, l'expérience montre que la perception d'un effet toxique à large échelle dépend étroitement de la discipline pratiquée par l'expérimentateur. Mon expérience personnelle montre par exemple que la perception d'un risque peut être très différente pour un biologiste moléculaire pour un épidémiologiste ou pour un clinicien.

II : Contexte de l'évaluation des risques

Puisqu'il s'agit de parler de risques pour la santé et l'environnement il faut rappeler la définition de trois concepts de base : Le *risque* est la probabilité d'être dans une situation où des dommages pour la santé peuvent apparaître du fait de l'exposition à un danger ; Le *danger* est la potentialité pour un vecteur (par exemple le composé chimique) d'induire des dommages sur la santé (il s'agit du profil toxicologique de ce vecteur) ; L'*impact* correspond aux atteintes effectives à la santé constatées dans les populations exposées et se mesure essentiellement par des études épidémiologiques indiquant des taux d'incidence ou de prévalence des maladies, ou d'indices de mortalité ou de morbidité. Dans le domaine de la communication grand public *danger* et *risque* sont deux mots souvent perçus comme synonymes, impact étant perçu de façon souvent floue comme terme général.

Sur le plan pratique, l'évaluation des risques est un point critique car elle est la base des options de gestion (réglementations, bonnes pratiques...), c'est-à-dire des mesures de

prévention assurant des conditions « d'innocuité » ou de risque "acceptable". Or si la recherche sur les dangers doit être la plus « libre », c'est-à-dire capable d'explorer toutes les voies possibles d'actions et d'effets, l'évaluation des risques se fait dans un cadre méthodologique harmonisé qui peut paraître pour les chercheurs d'une certaine lourdeur. Evidemment ce cadre évolue régulièrement pour tenir compte des expériences et des erreurs éventuelles. L'ensemble des données issues de la recherche fondamentale et des tests standardisés est analysé en tenant compte du « poids de l'évidence » qui pour ne pas être suggestif, se base sur des critères de cotation harmonisés concernant les études expérimentales (critères de Klimisch) ou les études épidémiologiques (critères de Bradford-Hill). D'ailleurs un des éléments de suggestivité est lié au fait qu'un chercheur peut avoir tendance à surévaluer le poids d'un résultat généré par son équipe ou dans le cadre de sa discipline, par rapport à l'ensemble d'un dossier contenant des milliers de publications et de résultats. Le deuxième volet de l'évaluation des risques est basé sur l'estimation du niveau d'exposition, liée d'une part aux performances des techniques analytique et d'autre part aux objectifs et aux moyens des programmes de mesure. En 1999 la création des agences sanitaires et de l'INVS a permis des progrès considérables sur la connaissance des expositions en France (EATs, Biomonitoring, plans de surveillance) en coordination avec les autres pays européens. L'ANSES, est aujourd'hui en charge d'évaluer les risques sanitaires, en particulier ceux liés à l'utilisation des produits chimiques dans différents milieux (professionnels, alimentation, habitat, agriculture/vétérinaire...) en liaison avec les Agences Européennes (EFSA, ECHA...). De plus en termes juridiques, chaque milieu concerné implique un cadre réglementaire spécifique, souvent lié à l'histoire.

III : Contexte particulier de l'évaluation des « produits réglementés »

Si historiquement la perception et la prévention des risques (chimiques et biologiques) étaient basées sur de la transmission culturelle des peuples, certains usages ont focalisé l'attention des praticiens sur les risques particuliers dus à l'emploi de substances connues pour être hautement toxiques (sinon mortelles) ; Il s'agit en premier lieu de l'arsenal des substances constituantes de la pharmacopée, c'est à dire de l'utilisation des poisons. Il fallait donc définir une fenêtre thérapeutique sans atteindre des doses dites toxiques, ce qui constitue les bases de la pharmacologie. Cet usage des « poisons » est donc fortement encadré et réglementé dans le cadre d'autorisation de mise sur le marché (AMM) et de prescriptions par les professionnels de santé. Cette démarche d'usage de poisons a aussi introduit la notion de bénéfique / risque. Cette notion s'applique aussi à une autre catégorie de poisons celle des « pesticides » ou produits phytosanitaires, substances destinées à lutter contre des organismes considérés comme agresseurs des cultures ou des élevages. Ces produits sont donc DANGEREUX par définition (interférence avec un processus vital), ils peuvent donc induire des risques en fonction de leur utilisation qui détermine l'exposition des organismes. Le « Pôle produits réglementés » de l'ANSES a donc été chargé de *procéder à l'évaluation des risques pour l'homme, l'animal ou l'environnement, et des bénéfiques en matière de substances actives et produits phytopharmaceutiques, de macro-organismes non indigènes utiles aux végétaux et introduits dans l'environnement, de substances actives et produits biocides, de fertilisants, de supports de culture, et de produits assimilés.*

Dans ce cadre, la procédure aboutissant à une AMM est très précise et a été harmonisée au niveau Européen. Les éléments à instruire concernent d'une part les aspects agronomiques (incluant les bénéfiques) et les aspects sanitaires pour l'homme (toxicologie) et l'environnement (écotoxicologie). Les données toxicologiques proviennent d'une part des tests réglementaires (OCDE) effectués par des laboratoires indépendants et certifiés, d'autre part de

la recherche publique ou privée. Il faut préciser que les données issues des laboratoires propres du demandeur, ne sont prises en compte que si elles signalent une toxicité plus forte que celle estimée d'après les tests réglementaires. Pour ce qui concerne la recherche publique, elle est très limitée sinon inexistante avant l'AMM car les substances actives ne sont pas disponibles, leur obtention étant dépendantes de la bonne volonté de leur propriétaire.

Au moment de la demande d'AMM ce sont donc les tests réglementaires qui constituent l'essentiel du dossier toxicologique. Jusque dans les années soixante ces tests étaient limités à la toxicité aiguë et à court terme. En fonction de l'évolution des connaissances, des outils d'observation et des retours d'expérience, les tests réglementaires ont été complétés par des tests à long terme explorant différents effets (cancérogénèse, génotoxicité, neurotoxicité, atteintes du développement, tératogénèse, immunotoxicité, reprotoxicité et perturbations endocriniennes) ainsi que les aspects de toxicocinétique et de métabolisation. Les tests portent sur au moins 4 espèces de mammifères. Les données chez l'homme sont recherchées, cliniques souvent issues des expositions professionnelles, puis épidémiologiques. L'aspect environnemental s'est aussi fortement développé avec des tests sur des organismes unicellulaires, des invertébrés, des poissons, des oiseaux, des vers de terre, des abeilles, des mammifères, ici aussi les tests évoluant du court terme au long terme et même au comportement. Aujourd'hui les protocoles de tests vont de *l'in silico* à *l'in situ*, incluant les approches mécanistiques omiques, moléculaires (récepteurs), cellulaires (gènes rapporteurs par ex.), sur tissus, organes (in vitro) et organismes (en laboratoire ou en mésocosmes), en écosystème naturels (organismes transplantés ou études de terrain).

Le deuxième volet de l'évaluation des risques est la mesure des expositions, qui a aussi connu des évolutions importantes. Aujourd'hui cette évaluation porte non seulement sur les opérateurs (fixation des AOEL), mais aussi les travailleurs qui manipulent les cultures traitées, les personnes travaillant à proximité des cultures traitées, mais aussi les résidents et les personnes vivant ou travaillant près des zones traitées. Ces données sont complétées par les mesures d'exposition chez les consommateurs des productions traitées (doses externes et doses internes).

On voit que les procédures et les dossiers d'AMM se sont singulièrement améliorés à la fois sur la caractérisation des dangers et l'évaluation des expositions dans le but d'obtenir une évaluation des risques la plus « prédictive » possible. Ces améliorations se sont par contre traduites par une augmentation très importante des coûts (plus de 200 millions €), une sélectivité drastique du processus (qui se traduit par l'acceptation d'une substance sur environ 150000) et une augmentation du temps de développement (de 5 à 10 ans). Globalement ceci s'est traduit par une baisse spectaculaire du nombre de Substances Actives autorisées, des doses de traitement à l'hectare et une diminution de la toxicité intrinsèque (DJA).

IV : Limites des procédures actuelles

Le problème majeur à l'origine des polémiques au sujet des risques liée à l'usage de nombreuses substances chimiques, en particulier des pesticides, vient du changement d'optique quand on passe du chercheur à l'expert, c'est-à-dire de la transposition d'un questionnement individuel à une préoccupation collective et sociale.

La démarche du chercheur en sciences fondamentales comme la biologie moléculaire est avant tout d'essayer de progresser dans la connaissance des mécanismes qui sous-tendent les processus vitaux pour comprendre leur régulation et leur dysfonctionnement à l'origine de maladies ou d'atteintes graves à la santé. Pour cela il essaye de réunir des moyens humains,

techniques et financiers pour répondre à ses hypothèses. Celles-ci se fondent sur les données disponibles et publiées à un moment donné, l'étude bibliographique constituant toujours le point de départ. Ainsi tout effet observé va contribuer à expliquer un mécanisme d'action en fonction du niveau d'approche, de la molécule à l'organisme.

Au contraire une démarche collective se base sur un encadrement juridique définissant des règles. En termes de santé publique, il s'agit d'assurer la sécurité des citoyens en assurant une situation « d'innocuité », c'est-à-dire à assurer des conditions qui n'altèrent pas la santé, qui n'occasionne pas des blessures ou mettent la vie en danger, en résumé qui ne rendent pas malade. Il fallait donc définir un seuil permettant de différencier une situation à risque (d'apparition de maladie ou d'effets santé) et une situation sans risques (pas d'apparition de maladies ou de signes cliniques). C'est de cette démarche qui a mené à la notion de DJA dans les années cinquante qui était donc basée sur une approche pragmatique à partir d'expérimentation animale et des études épidémiologiques. Les mécanismes d'action n'étaient pas connus pour l'essentiel, on se trouvait dans le cas d'une boîte noire. La base de calcul était la NOAEL, dose sans effets « adverses » observables. Il ne s'agissait pas d'une dose sans aucun effet, mais sans effet observable pouvant être indicateur de maladie. Le développement des connaissances sur les mécanismes d'action a entraîné une lente évolution du concept initial. La première évolution a concerné la cancérogenèse avec la découverte de la génotoxicité comme étape initiale et les tests *in vitro* associés (test de Ames en particulier apparu en 1970). Ainsi au terme de cancérogenèse (la maladie) on a rajouté celui de génotoxicité (partie du mécanisme). L'évolution la plus récente a été liée aux perturbateurs endocriniens, mot apparu vers 1995 mais dont la définition a été longue à obtenir de façon à peu près consensuelle. Cette perturbation est un mécanisme d'ailleurs très généralement répandu et donc qui n'est pas lié à une maladie spécifique. Il a donc fallu repenser l'ensemble de la démarche pour y inclure la connaissance plus ou moins relative du mécanisme d'action en liaison avec les effets santé observable. C'est la démarche AOP (Adverse Outcome Pathway). Plusieurs seuils d'action sont apparus pour une même substance, regroupées sous le terme de HBGV (Health Based Guideline Values) et des tests complémentaires liés au mécanisme d'action (en particulier *in vitro*) ont été intégrés dans les lignes directrices. De même, la meilleure connaissance des profils génétiques des individus a permis détecter des facteurs de susceptibilité aidant à l'identification de populations « sensibles ». L'intégration de nouveaux test issus de la recherche fondamentale dans les protocoles de tests réglementaire ne peut se faire qu'après plusieurs étapes de validation, d'une part pour assurer son introduction dans la batterie existante, d'autre part pour établir précisément sa signification par rapport aux batteries de tests existantes et de plus, assurer sa fiabilité et sa reproductibilité par tous les laboratoires qui auront à le mettre en œuvre dans le respect des BPL. Ces validations qui ne peuvent se faire qu'au niveau international, passent par les Agences spécialisée comme L'ECVAM et surtout l'OCDE. Par le passé ces procédures de validation duraient au moins une dizaine d'années.

Ainsi la critique de l'ANSES qui d'après les lanceurs d'alerte « *apparaît figée dans des procédures réglementaires qui ne prennent pas en compte plusieurs dizaines d'années de données scientifiques* » apparaît totalement démagogique.

04 : Commentaires sur les documents publiés

A) Publication PLOS ONE 2019

Pour analyser de façon critique la démarche d'un chercheur, il faut suivre le cheminement de sa réflexion établissant la pertinence de ses hypothèses, l'adéquation du protocole mis en place et la qualité de l'analyse de ses résultats et leur cohérence avec les hypothèses émises. La publication principale mise en avant par les signataires de l'appel est celle parue dans PLOS ONE en Novembre 2019 « *Evolutionarily conserved susceptibility of the mitochondrial respiratory chain to SDHI pesticides and its consequence on the impact of SDHIs on human cultured cells* ».

Le titre, sujet à confusion : La première partie de la phrase concerne une information connue sur la non-spécificité de la cible des SDHIs, la seconde partie du titre concerne donc le but principal de l'étude qui vise à estimer *les conséquences sur l'impact des SDHIs sur des cellules humaines en culture*. Ce but est très flou, d'une part à cause du mot impact qui en général concerne les effets santé sur les populations est qui est ici appliqué à des cellules en culture, d'autre part du fait que **la vraie originalité de l'étude qui est d'étudier les effets des SDHIs sur des cellules (fibroblastes) issues de patients présentant des déficiences de SDH (FRDA et FAD)**. Cette originalité correspond d'ailleurs aux laboratoires d'appartenance des chercheurs impliqués qui viennent d'unités de l'INSERM et de la recherche hospitalière. En résumé, ce titre n'est pas très pertinent et surtout peut prêter à confusion quand on s'adresse à des non spécialistes appelés à s'associer à une alerte, puisqu'une lecture rapide peut laisser croire à la recherche de l'impact de l'usage des SDHIs sur l'homme.

L'introduction en question : La mise en place de l'étude se fait dans l'introduction qui se base sur une étude bibliographique apportant les données de départ. En fait ici l'introduction se divise en deux parties : La première fait le point sur les connaissances relatives à la SDH, à son rôle physiologique dans la RC (chaîne respiratoire), à l'implication de son fonctionnement dans certaines maladies et les conséquences de son blocage. Cette première moitié du chapitre repose sur 15 citations. Par-contre la deuxième partie concerne essentiellement les SDHIs, et leurs effets sur plusieurs types de cellules appartenant à différentes espèces et sur des fibroblastes humains provenant de témoins ou de patients déficients en SDH (FRDA et FAD). Cette deuxième partie cherche à montrer simplement la spécificité de l'effet inhibiteur des différents SDHIs, mais ne comporte qu'une citation de 1976 relative à l'effet du SDHI sur des cellules de mammifères. La dernière ligne de l'introduction est intéressante car contrairement au bon ordonnancement dans la rédaction d'une publication, elle concerne déjà les résultats comme l'indique sa formulation « *Nous montrons finalement que dans des conditions de culture non optimales pour des cellules à RC-déficiente, ces inhibiteurs altèrent la croissance et finalement, la survie des cellules humaines en culture traitées par les SDHIs* ».

On peut faire une importante remarque à propos de cette introduction, supposée faire un résumé de l'état des lieux des connaissances. Puisque la question de base porte sur les différences de sensibilité des SDH aux inhibiteurs il n'est pas fait référence aux études sur la conservation des séquences génétiques au cours de l'évolution, avec des similitudes de certaines séquences d'acides aminés. Or ces études comparatives de séquences sont à la base de la recherche des mécanismes d'action des pesticides, pour évaluer les sensibilités inter-espèces justement prédictives d'effets sur espèces non-cible. Ces études QSAR en général précèdent les études in vitro sur cellules qui viennent en quelque sorte préciser les données prédictives des études SAR. Dans une publication, la référence à cet historique est très importante pour estimer l'originalité d'une démarche et l'importance de la contribution d'une recherche aux progrès des connaissances.

Matériels, méthodes résultats et discussion : Je ne ferais pas de commentaires sur cette partie étant donné que d'une part il s'agit d'une publication qui a été validée par un comité de

lecture et que des questions objectives ont été émises par les industriels concernés (ECPA comments) et surtout par les experts de l'ANSES (Avis du 15 Janvier 2019).

Par-contre ce qui est intéressant, ce sont les perspectives que dégagent les auteurs à partir de leurs résultats. La fin de leur discussion peut se traduire ainsi : *Une déficience partielle de SDH été observée dans de nombreuses maladies humaines qui affectent différents organes par exemple l'ataxie de Freidreich, le syndrome de Barth, diverses leuco-encéphalopathies, l'infertilité astheno-zoospermique male, la myopathie, de rares syndromes hémolytiques urémiques et la rhabdo-myolyse. Cette fonctionnalité définit une sous-population qui peut être particulièrement à risque en cas de contact avec les SDHs. Nos résultats suggèrent que pour ces sous-populations présentant une sensibilité particulière au stress oxydatif, les SDHs peuvent contribuer à une accélération de la progression de ces maladies.*

Il est étonnant qu'il n'y ait pas eu de remarques sur ce sujet car le stress oxydatif est un mécanisme de toxicité très général et impliqué dans de nombreux effets toxiques et maladies (telles d'ailleurs celles citées par les auteurs) et qui concerne donc de très nombreuses substances, allant d'un pesticide comme le paraquat à un édulcorant comme l'aspartame. Evidemment il représente le mécanisme principal de toxicité des métaux échangeurs d'électrons qui sont les contaminants massivement présents dans l'environnement et dont certains (comme le cuivre) sont utilisés en traitement bio.

Conclusion : Dans toute publication, la conclusion doit être analysée avec soin car elle indique une étape importante dans la démarche du chercheur.

-La première conclusion est une confirmation que les SDHs de dernière génération ont bien un effet sur les SDH des cellules des espèces testées (de l'insecte à l'Homme) avec un effet supplémentaire sur le complexe C III de la RC. On se demande bien en quoi le manque de spécificité représente « *un problème majeur considérant le large usage de ces SDHs... et peut constituer un danger additionnel pour les organismes exposés* ». Les principales cibles spécifiques de nombreux pesticides sont en général très répandues dans différentes espèces, y compris chez l'homme, puisqu'il s'agit d'éliminer rapidement un organisme vivant. Seuls certains MOA (Mode of Action) peuvent cibler une organelle cellulaire (le chloroplaste par exemple), ou un métabolisme (synthèse d'une molécule spécifique) particulier. L'effet recherché sur l'espèce cible est obtenu en jouant sur plusieurs facteurs comme les doses d'emploi, les adjuvants, le moment des traitements...

-La deuxième partie porte sur les tests réglementaires qui ne prendraient pas en compte la cible mitochondriale, en particulier dans des conditions déficientes correspondant à certaines maladies (FRDA et FDA). Ici les commentaires portent sur deux aspects : Un aspect méthodologique concernant le processus de validation de nouveaux tests à intégrer dans le processus réglementaire (ce qui peut prendre plusieurs années), et qui de plus concerne une très faible part de la population générale, celle déficiente en SDH. Discriminer un nouveau critère de susceptibilité peut être considéré comme intéressant dans l'évaluation des risques, mais le MOA impliqué lié au stress oxydatif est un processus toxique très général et lié en particulier à des contaminants majeurs que sont les métaux de transition (voir plus haut). Les effets d'un stress oxydatif sont détectables à plusieurs niveaux et sont révélés en grande partie par les batteries de tests existantes.

En résumé, cette publication est signée de chercheurs abordant les problèmes de santé au niveau cellulaire, portant sur les inhibiteurs de la chaîne respiratoire. Les résultats participent au progrès des connaissances dans le domaine des MOA et proposent de nouveaux critères de susceptibilité pour certaines pathologies. On ne voit pas très bien comment à partir de ces résultats, on peut trouver des éléments scientifiques démontrant un lien de causalité avec des effets au niveau de la santé humaine, des écosystèmes et de la biodiversité. Dans cette

publication, les auteurs se gardent bien de telles extrapolations d'ailleurs hors de leur domaine de compétence.

B) Commentaires sur le document Bio Rxiv:

En mars 2018, les mêmes chercheurs ont signé une « publication » dans une « revue » sans comité de lecture qu'il est intéressant d'analyser car elle était le justificatif de l'appel : *A new threat identified in the use of SDHIs pesticides targeting the mitochondrial succinate dehydrogenase enzyme*,

Il est difficile de prendre ce document pour une publication scientifique car il n'est pas un exposé de résultats expérimentaux originaux. Il s'agit plutôt d'une sorte de revue comme l'indiquerait la première partie du document qui se réfère à des articles scientifiques. Une publication scientifique se présente d'habitude sous forme de chapitres introduction, matériel et méthodes, résultats puis discussion et conclusion, ce n'est absolument pas le cas de ce « document ». Les seuls éléments pouvant être considérés comme scientifiques sont les résultats d'inhibition de la SDH par quatre substances actives sur des cellules embryonnaires humaines, qui démontrent donc que les « inhibiteurs inhibent ».

Pour sortir de cette évidence, l'article aborde l'autre aspect du MOA qui est la toxicité des SDHIs attribuée à l'accumulation du succinate pouvant être un facteur favorisant la tumorigenèse et la tératogenèse. Les tests réglementaires ont en effet mis en évidence un potentiel cancérigène de certains SDHIs comme indiqué dans l'avis de l'ANSES 2019, relevant d'un classement cancérigène cat.2. Cependant le MOA sous-jacent considéré comme suffisamment étayé par les études mécanistiques dédiées, implique l'induction enzymatique de l'UDPGT (Uridine 5'-diphospho-glucuronyltransférase) *via* une activation du récepteur nucléaire CAR. Ce mode d'action étant considéré comme non pertinent pour l'homme (c'est le cas pour d'autres SA comme le fipronil), la classification comme cancérigène cat.2 n'est pas finalement retenue.

On passe ensuite à une transition qui amène à la critique des tests réglementaires de toxicité, avec comme référence non pas un résultat expérimental publié dans la revue *the Lancet* mais un rapport général d'une commission du *Lancet* (*The Lancet Commission on pollution and health, P J Landrigan et al, Octobre 2017*) sur l'augmentation des maladies dans le monde en rapport avec une élévation des niveaux de pollution, qui parle majoritairement de pollution de l'air. Le problème des délais nécessaires au transfert des résultats de la recherche fondamentale au protocole réglementaire d'évaluation des dangers est réel et a été discuté précédemment. Par la suite la discussion s'éloigne encore de l'éthique scientifique car il est fait référence aux unes de quotidiens *Le Monde* et *The Guardian*, rapportant une étude du Muséum national d'Histoire Naturelle (dont la rigueur et les méthodologies des observations ont d'ailleurs été fortement discutée). Ils rajoutent aussi une référence à Hubert Reeves qui est un astrophysicien. La fin de l'article est consacrée à des considérations du point de vue de la politique agricole qui sont tout à fait légitimes de la part de citoyens mais qui n'ont que peu à voir avec les résultats des chercheurs signataires. On peut se demander en quoi l'obtention de résultats très parcellaires sur les dangers liés aux SDHIs peut-elle remettre en cause les décisions de gestion basées sur une très grande base de données, étayant une évaluation des risques la plus sérieuse dans le cadre d'une réglementation harmonisée.

05 : Commentaires sur l'audition par l'OPECST du 23 Janvier 2020

Pour mieux comprendre la démarche des signataires il faut analyser leurs réponses aux questions posées par les élus lors de leur audition par l'OPECST le 23 janvier dernier. Je ne reviendrais pas sur les questions pour lesquelles les réponses très circonstanciées ont été données par les représentants de l'ANSES et dont certains aspects ont été évoqués dans le contexte ou les commentaires scientifiques. Par-contre certaines déclarations sont bien révélatrices de la démarche originale des signataires.

La première question légitime pour un chercheur investiguant des mécanismes moléculaires, (surtout dans le domaine santé-environnement), est : quelles peuvent être les conséquences de mes résultats aux niveaux supérieurs d'organisation ?

J'ai essayé de résumer leur cheminement d'après leur témoignage : C'est en réfléchissant à l'évolution des maladies pouvant éventuellement être liées au dysfonctionnement de la SDH par la génération d'un stress oxydant (Alzheimer, Parkinson par exemple), que nous avons commencé à chercher des facteurs qui pourraient intervenir dans l'évolution de ces maladies qu'un des chercheurs a suggéré de regarder au niveau de l'environnement. Nous avons réalisé que nous utilisions à grande échelle des pesticides inhibiteurs de la respiration mitochondriale nous sommes ainsi venus aux SDHI.

Jusque-là on suit très bien la démarche, mais c'est la suite qui est intéressante. Sachant ce que nous connaissions sur la SDH, nous sommes tombés de nos chaises. Nous avons immédiatement appelé l'ANSES. J'étais convaincu que l'ANSES se saisirait instantanément de ce problème.

Questions sur l'action de l'ANSES :

C'est à partir des premières réponses de l'ANSES à leur alerte que les signataires émettent toute une série de critiques sur l'action de l'Agence :

-Certains pesticides sont très spécifiques aux champignons, ils ne présentent donc pas de danger pour l'homme. Cela ne vaut pas pour les SDHI, qui ne présentent aucune spécificité. Nous le savons depuis 44 ans. Or ce point n'est jamais évoqué, que ce soit par les firmes qui les commercialisent ou par l'ANSES.

Erreur grossière : Des fongicides peuvent avoir un effet spécifique sur une cible propre aux champignons mais peuvent présenter un autre mécanisme commun avec d'autres espèces. Ceci peut d'ailleurs être l'occasion d'un retrait du marché. Cela a été le cas par exemple du prochloraz, inhibiteur de la synthèse des stéroïdes chez les champignons par inhibition des cytochromes P450, mais en se fixant sur le récepteur PPAR cet imidazole qui intervient sur le mécanisme du diabète et de l'obésité est donc classé perturbateur endocrinien. Il en est de même pour l'époxiconazole de la même famille. Cette dualité entre cibles spécifiques et non spécifiques fait partie de l'histoire des pesticides puisque dans les années soixante on avait observé avec le DDT, une action neurotoxique spécifique des insectes (et des poïkilothermes) alors qu'il avait un effet reprotoxique par perturbation endocrinienne, caractérisée par une interaction avec les récepteurs ER et avec les Cytochromes P450. Comment les firmes et l'ANSES pourraient-elles ne pas se préoccuper de tels effets. C'est d'ailleurs le rôle de la recherche fondamentale de mettre en évidence des mécanismes inconnus au moment de l'AMM en cours, et le rôle de la toxicovigilance de surveiller l'apparition d'effets « secondaires » qui n'auraient pu être anticipés. De nouvelles données peuvent donc remettre en question les autorisations, même dans les 10 ans qui suivent la dernière AMM. L'ANSES est donc particulièrement attentive à ces informations et une procédure existe justement pour

auditionner les porteurs de ces informations. C'est d'ailleurs ce qui a été fait pour le cas des SDHIs puisque les « lanceurs d'alerte » ont été reçus à plusieurs reprises par l'ANSES qui a réagi, à quatre niveaux : (1) En mobilisant ses comités d'experts publics pour collecter l'ensemble des nouvelles données pouvant remettre en cause l'évaluation des risques et changer « le poids de l'évidence » ; (2) En actualisant les études d'exposition et de phyto-pharmaco-vigilance ; (3) En lançant un appel d'offre de 450 K€ pour générer des recherches nouvelles sur le sujet ; (4) En alertant les autorités européennes pour la modification éventuelle des protocoles de test ; (5) En invitant l'INSERM à actualiser son expertise collective en cours sur les connaissances des effets sanitaires liés aux pesticides, en tenant compte des résultats constituant l'alerte. On se demande ce que l'ANSES aurait pu faire de plus.

A la prise en compte de leur alerte par l'ANSES un des signataires a une réponse surprenante : *J'étais convaincu que l'ANSES s'emparerait du sujet et prendrait des mesures immédiatement. Il est inadmissible que l'ANSES, qui a été prévenue en 2017, n'ait pas renouvelé nos expérimentations dans ses laboratoires. Ils auraient pu répondre à la question de la non-spécificité en 15 jours. Leur rapport est d'une indigence monstrueuse. Il est inadmissible qu'une agence publique se soit comportée de la sorte. Sur une telle question de santé publique, elle aurait dû agir vite. Cela ne leur aurait pas coûté très cher. Il est incroyable que nous n'ayons pas été associés à une expertise sur les SDHI, alors que nous étions les mieux placés pour intervenir. J'avais pourtant demandé à l'ANSES d'être partie prenante.*

On est très surpris par une telle réponse, qui traduit une ignorance complète du fonctionnement de l'ANSES et de ses moyens de recherche. L'ANSES ne peut renouveler leur expérience car elle n'a pas de laboratoires de recherche sur les effets santé. A sa création, l'AFSSA (devenue ANSES après fusion avec l'AFSSET) prenait la succession de comités d'experts du Ministère de la Santé et du Ministère de la Consommation et du Ministère de l'Agriculture (donc sans laboratoires), mais par la volonté des parlementaires on a rattaché à l'AFSSA le CNEVA. Son rôle a été redéfini et il est devenu une structure d'appui scientifique et technique, constitué principalement de laboratoires de recherche vétérinaire (santé animale) et des laboratoires d'analyses chargés du développement de méthodes qui contribuent aux mesures de l'expositions (données essentielles pour les évaluations de risques). La recherche en santé humaine et environnementale est du ressort des EPST qui peuvent être mobilisés par des appels à recherches financés par l'ANSES. Mais plus fondamentalement on peut s'interroger sur l'objet de la critique sur l'aspect recherche. D'après ces chercheurs l'ANSES aurait pu répondre à la question de la non-spécificité en 15 jours, or cette non-spécificité était acquise depuis plus de 40 ans comme le rapporte par ailleurs un signataire. Pour ce qui concerne l'association de ces chercheurs à l'expertise, ils l'ont été puisque reçus dans le cadre des auditions et que leur alerte a été validée en déclenchant les opérations décrites plus-haut. Or les signataires de l'appel ont choisi un mode de communication hors du cadre académique, en s'associant à des ONG réputées « anti-pesticides ». Or une personne qui défend une thèse prioritaire (comme les scientifiques des sociétés phytopharmaceutiques), peut être auditionnée par l'ANSES mais elle ne peut pas être partie prenante des Comités de l'Agence, Si les signataires cherchaient un financement direct de leurs recherches en complément des 10 K€ (fournis par une ONG) déjà investis, on comprend leur déception de n'avoir pas été retenus dans l'appel d'offre lancé par l'ANSES. En effet les thèmes portent sur l'utilisation des fongicides SDHI et l'évaluation épidémiologique, épigénétique et métabolique en lien avec le cancer, c'est-à-dire sur les liens entre mécanisme d'action et effet santé. Dans ce cadre ont été retenus deux projets portés par certains des chercheurs signataires de la première

tribune de *Libération*, qui n'ont d'ailleurs pas signé la tribune plus récente publiée dans *Le Monde* le 21 janvier 2020.

On ne peut clore ce paragraphe sur l'ANSES sans parler de sa soumission supposée aux lobbies industriels, relayée dans les médias et presque considérée comme un fait établi. D'ailleurs les échanges entre un élu et le DG de l'ANSES sont édifiants.

Q : Il me semble bien que des experts qui ont participé au GECU avaient des thèses prioritaires. Ce point a été relevé par les acteurs du dossier.

R : Franchement, je ne sais pas à quoi vous faites allusion. Il n'y avait aucune thèse prioritaire parmi les quatre membres du GECU. Je souhaite réagir vigoureusement aux attaques dont l'agence a été l'objet, notamment au travers d'un amendement parlementaire faisant état de liens « bien connus et déjà démontrés » de l'agence par rapport à des intérêts économiques. Je m'oppose vigoureusement à cette vision... Nous avons construit l'agence pour prévenir ces conflits d'intérêts. J'ai été très choqué qu'un tel amendement parlementaire puisse être porté par des représentants de la nation.

Je confirme totalement les propos du DG de l'ANSES. Quand les Agences ont été créées à partir de 1999, tout a été mis en œuvre pour garantir l'indépendance et la transparence, avec des innovations jamais vues dans ce domaine. Elles consistaient par exemple, à la création de la première norme de « Qualité en expertise » NF X 50-110 et à l'instauration d'une DPI (déclarations publiques d'intérêts) listant les liens d'intérêt des experts avec le milieu industriel et consultable sur le net. Cette transparence a d'ailleurs eu l'effet inverse que celui espéré, car les journalistes ont fait référence à ces listes en parlant de conflit d'intérêts (et non de liens, encore une manipulation du vocabulaire). Ainsi j'ai personnellement été accusé d'être « vendu » à un groupe industriel parce que mon unité de recherche CNRS avait reçu un co-financement pour une thèse de docteur-ingénieur, ce qui figurait donc comme lien d'intérêt sur ma DPI. Comme l'ANSES est une des rares agences à appliquer une telle transparence, il est donc bien établi pour tout le monde (y compris donc les élus) que les experts de l'ANSES sont soumis aux lobbies industriels. Il est évidemment regrettable que des chercheurs publics se servent de tels relais médiatiques et soutiennent des propos diffamatoires vis-à-vis de leurs collègues chercheurs pour faire avancer leur « cause ».

Questions sur l'exposition aux SDHI :

Les lanceurs d'alerte affirment que « *des parties de la population sont surexposées aux SDHI* ». On se demande sur quels critères est basée cette affirmation. Sur un plan global les tonnages de SDHIs utilisés en France étaient estimés à 600 T en 2009 et à 250 T en 2016 (soit une diminution de 59%). L'estimation de l'utilisation totale des PPS (produits phytosanitaires) étant estimée à 70000 T/an les SDHIs ne représentent que 0,35 % des PPS.

Pour ce qui concerne l'exposition alimentaire les études EAT2 et EATi rapportent les résultats de 346 analyses de carboxine, sans quantification observée. Pour les SA (substances actives) d'approbation plus récente, le bixafen et le fluopyram recherchés à la production et à la distribution (en tout plus de 5000 analyses par an), on note un taux de quantification inférieur à 2,5%. Les autres SA (fluxapyroxad, penthiopyrad et benzovindiflupyr) ont été recherchées sans quantification observée (6000 analyses en tout). Ainsi, l'exposition alimentaire est extrêmement faible, de 0,6 à 1,2% des DJA pour des scénarios maximalistes, donc évidemment très loin des seuils d'alerte.

Les pesticides sont partout, dans l'eau que nous buvons et dans l'air que nous respirons... nous sommes tous de plus en plus imprégnés.

Pour ce qui concerne l'eau de boisson, les taux de quantification vont de 0,6% pour le boscalid à des non-quantifications pour les autres SA (plus de 6500 analyses). Dans l'air ambiant, seul le boscalid a été recherché (2013-2015) avec un taux de quantification inférieur à 1% (250 à 320 analyses par an). Pour ce qui concerne enfin les niveaux d'imprégnation, les études les plus récentes (Hyland et al. Environmental Research, 2019, 171, 568-575) montrent l'absence de boscalid ou de ses métabolites dans l'urine chez l'homme en population générale, contrairement à d'autres familles de fongicides ou de pesticides. Cette information est importante car elle confirme la très faible exposition de l'homme aux SDHIs.

L'ensemble de ces éléments, essentiels dans l'évaluation des risques, montre que les déclarations des signataires de l'appel sur ce sujet, ne s'appuie sur aucune donnée scientifique, ce qui est assez paradoxal pour des chercheurs d'EPST.

Question sur l'épidémiologie :

Comme signal d'alerte, les études épidémiologiques de surveillance sanitaire sont un élément fort. Les réponses apportées à ce sujet par les lanceurs d'alerte aux questions des parlementaires permettent de mieux comprendre leur démarche.

Q : Existe-t-il une épidémiologie des maladies mitochondriales par région ?

R : Je n'ai pas de compétence particulière pour répondre à cette question... La première étude sur la cohorte AGRICAN date de 2014. Une actualisation a été publiée le mois dernier. Elle démontre que certains cancers ont augmenté (peau, prostate).

Q : Cette hausse est-elle liée aux SDHI ?

R : On peut tout de même dire que les maladies de Parkinson et d'Alzheimer progressent.

Le site Santé Publique France donne la réalité des données épidémiologiques :

Les maladies neurologiques représentent aujourd'hui la principale cause d'invalidité et la deuxième cause de décès dans le monde. Parmi elles, la maladie de Parkinson est celle dont le nombre de cas a le plus augmenté entre 1990 et 2015 : il a plus que doublé. La maladie d'Alzheimer touche 6 fois plus de personnes en France que la maladie de Parkinson. Ces augmentations sont expliquées en grande partie par le vieillissement de la population et l'augmentation du nombre de personnes âgées. Cependant la responsabilité de toxiques est suspectée, tels que certains métaux traces comme le mercure ou l'aluminium pour Alzheimer, et que certains insecticides comme la roténone et herbicides comme le paraquat.

Si on consulte la littérature scientifique à l'époque de l'interdiction de la roténone en 2011 on retient une intéressante de l'étude cas-témoin réalisée dans le cadre de la cohorte Américaine AHS (Agricultural Health Study). La maladie de Parkinson (PD) est associée positivement avec deux groupes de pesticides caractérisés par leurs MOA, ceux qui altèrent la fonction mitochondriale (Roténone OR=2,5) et ceux qui augmentent le stress oxydatif (Paraquat OR=1,7), confirmant l'implication de ces mécanismes dans la pathophysiologie de la PD (Rotenone, Paraquat, and Parkinson's Disease, *Tanner et al. Environ Health Perspect* 2011, 119:866–872).

La Roténone est un toxique naturel liposoluble qui peut donc franchir facilement la barrière hémato-encéphalique. En altérant le fonctionnement de la phosphorylation oxydative mitochondriale et entraîne une perte des neurones dopaminergiques.

En fait la roténone qui agit sur le C I de la RC mitochondriale a une toxicité 40 fois plus forte qu'un SDHI comme le boscalid actif sur le C II. La DJA du cyanure qui joue au niveau du C IV est proche de celle du paraquat. Les strobilurines actives sur le C III ont la même gamme de toxicité que la nouvelle génération de SDHIs. Il faut savoir que l'utilisation de la roténone (comme extrait naturel)

était fortement défendue par les agriculteurs bio, ce qui est aussi le cas du cuivre d'ailleurs très discuté aujourd'hui au niveau Européen. Ceci rentre dans le débat bénéfices / risques discutés par ailleurs. Si les auteurs de l'alerte affirment que les SA roténone et paraquat « ont été arrêtées lorsqu'il est apparu qu'elles avaient déclenché une vague de maladies de Parkinson » on note immédiatement l'exagération des termes. Ces SA ont bien été retirées en 2011 et 2007 respectivement du fait de leur forte toxicité (DJA de l'ordre du µg/kg) et des données épidémiologiques chez les agriculteurs montrant des OR supérieurs à 2. On est loin d'une vague de PD.

Aux questions d'ordre épidémiologique, la réponse spécifique de l'ANSES est dans son rapport de 2019 :

- *L'absence, en l'état actuel des données portées à sa connaissance, de réel signal d'alerte sanitaire en termes d'effets spécifiques observés pour les organismes de l'environnement,*
- *L'absence, en l'état actuel des données portées à sa connaissance, de réel signal d'alerte sanitaire en termes d'augmentation de l'incidence des cancers spécifiques associés au déficit en SDH, chez l'Homme non porteur de mutation (chez les professionnels exposés par exemple), malgré une commercialisation parfois ancienne de ces molécules.*

Les auteurs de l'appel reconnaissent que : *Les conséquences que l'on peut prévoir (de l'utilisation) des SDHI sont des atteintes neurologiques. Il n'existe pas de lien établi, mais le principe de précaution devrait nous conduire à arrêter. Il s'agit d'un principe de base de notre constitution.*

Devant l'absence de toute donnée épidémiologique pouvant confirmer une alerte sanitaire, les signataires de l'appel en appellent au principe de précaution souvent invoqué par les ONG dont nous devons analyser la pertinence.

Questions sur le principe de précaution :

Pour les signataires de l'appel, Il est intéressant de voir quelle est leur conception de ce principe qui n'est pas précisé dans leurs différentes interventions, mais qui justifierait l'interdiction immédiate des pesticides SDHIs. L'échange entre Cédric Villani et Pierre Rustin au cours de l'audition par l'OPECST nous permet d'en savoir plus.

CV : Il (le principe de précaution) fait effectivement partie du bloc constitutionnel, mais dans un sens différent de celui que vous évoquez.

PR : Mais qui est celui que tout le monde comprend, et c'est celui-là que j'aime bien. Le monde politique a écrit des choses qui sont incompréhensibles par la population. Cette ambiguïté est inadmissible.

Quand on invoque un **principe de base** inscrit dans la constitution il est d'autant plus important d'en avoir une idée claire, surtout s'il doit justifier des mesures de gestion draconiennes. Pour P. RUSTIN le sens de ce principe est « différent » de celui qui lui donne la constitution, il « est celui que tout le monde comprend, celui qu'il aime bien ». Si on comprend bien la démarche des signataires, leur alerte ayant été prise en compte par l'ANSES en lui donnant toutes les suites attendues, les signataires font appel à un principe supérieur inscrit dans la constitution, mais dans un sens qui correspondrait à leur propre perception. Il s'agit donc de se référer aux textes, surtout quand il s'agit d'un élément constitutif de la mise en cause de l'action de l'ANSES, y compris devant des instances judiciaires.

Le principe de **précaution** est défini comme « *principe selon lequel l'absence de certitudes, compte tenu des connaissances scientifiques et techniques du moment, ne doit pas retarder l'adoption de mesures effectives et proportionnées visant à prévenir un risque dans les domaines de l'environnement, de la santé ou de l'alimentation* ». Ce principe figure dans la Déclaration de Rio de 1992, dans le traité Européen de Lisbonne en 2009 et dans la Charte Française de l'environnement de 2005. Aujourd'hui ce principe dépassant le champ de l'environnement, sert de « guide d'action » en matière de santé des citoyens mais avec des interprétations diverses, en particulier par les ONGs mais aussi de façon plus inattendue, par les instances judiciaires. En fait, le traité de Maastricht énonce « *la politique de la Communauté 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 la Communauté. Elle est fondée sur le principe de précaution et d'action préventive, sur les principes de la correction, par priorité à la source, des atteintes à l'environnement et sur les principes du pollueur-payeur. Les mesures de gestion correspondant à ces principes se réfèrent à la nécessité d'éviter ou de réduire les dommages liés aux risques avérés d'atteinte à l'environnement, en agissant en priorité à la source et en recourant aux meilleures techniques disponibles (JO du 12 avril 2009)* ». Dans la pratique, ces mesures de gestion relèvent en fait du principe de prévention à priori, quand il manque des éléments essentiels pour une évaluation des risques. On voit que précaution et prévention sont les deux volets basés sur le même principe de protection de la santé publique et de l'environnement.

Le principe de **prévention** s'applique dans le cas où les dangers sont identifiés et les risques évalués. On peut alors mettre en place de façon proportionnée, les outils de cette prévention allant de réglementations contraignantes (valeurs limites) jusqu'à l'interdiction d'usage. Ce principe est reconnu par le droit Européen (TFUE) et en France par la loi Barnier de 1995. La prévention permet d'assurer la situation juridique d'innocuité, correspondant à une probabilité nulle de dommages à la santé. Il s'agit de maintenir les individus en dessous des seuils sanitaires critiques ou valeurs comme la Dose Journalière Admissible (DJA) ou plus généralement les HBGVs, définies par les instances publiques pour chaque danger. Il faut aussi **disposer des outils d'évaluation des niveaux d'exposition, c'est-à-dire d'être en mesure de quantifier les contaminations et le flux des vecteurs d'exposition** (ex. consommations alimentaires). On est ici au cœur de la mission de l'ANSES. Il est fondamental de rappeler que cette Agence procède à des évaluations de RISQUES liés à l'utilisation de produits qui sont DANGEREUX par définition (interférence avec un processus vital), en tenant compte de leur utilisation et donc d'exposition des organismes. C'est sur cette caractérisation des risques que sont proposées des options de gestion (réglementations, EPI...), c'est-à-dire des mesures de prévention assurant des conditions « d'innocuité » ou de risque "acceptable". Il est paradoxal d'accuser l'ANSES de ne pas appliquer le principe de précaution alors que justement sa fonction est d'évaluer les risques pour proposer des mesures de prévention proportionnées.

Les mesures de gestion « par précaution » visent à diminuer l'exposition au danger autant que possible (c'est-à-dire autant que raisonnablement ou techniquement faisable, principes ALARA ou ALARP), ou même à la supprimer par des mesures d'interdiction. L'application de ce principe se fait pendant une période transitoire qui doit permettre de donner le temps à la recherche pour acquérir les données nécessaires à l'évaluer les risques, et ainsi passer le plus rapidement possible dans le cadre de la prévention (ce principe de précaution s'appliquait en particulier au cas de « la vache folle » et s'applique tout à fait à la COVID 19).

Dans le cas de SDHI, on dispose de tous les outils requis par la loi pour effectuer une évaluation des risques. D'une part, il existe une abondante littérature sur les effets toxiques permettant de

définir des VTRs à court et à long terme, d'autre part les moyens d'estimation des expositions existent puisque les techniques analytiques sont disponibles et que les réseaux de phyto-pharmaco-vigilance fonctionnent. En fait cette controverse nous renvoie au triptyque Danger/Risque/Impact et à la question suivante : Quels sont les signaux d'alertes suffisants dans chaque composant du triptyque pouvant remettre en cause les options de gestion déjà en application ? Dans les deux cas cités plus haut l'alerte a été donnée par l'épidémiologie, c'est-à-dire au niveau de l'impact. Dans d'autres cas les alertes sont de nature analytique montrant des modifications d'exposition (augmentation des niveaux ou apparition de nouveaux contaminants) et donc modifiant le calcul des risques. Aujourd'hui le développement des outils de la recherche fondamentale fait évoluer nos connaissances sur les mécanismes des maladies et donc la caractérisation des dangers. De nouvelles données fragmentaires peuvent-elle modifier le « poids de l'évidence » établi à partir de l'ensemble des données déjà disponibles. Si la question peut éventuellement se poser au niveau des dangers, nous avons ici des éléments lourds indiquant l'absence d'exposition significative (sinon détectable) et une absence d'alerte sanitaire qui traduirait une augmentation du risque *dans les domaines de l'environnement, de la santé ou de l'alimentation et donc l'inadaptation des mesures de gestion actuelle.* C'est dans ce cadre que le recours au principe de précaution doit être considéré car il est de plus en plus fréquemment invoqué par les ONGs et même paradoxalement par certaines instances judiciaires. Il correspond à la tendance actuelle de se référer au danger au lieu de pratiquer une évaluation des risques conduite dans les conditions définies par la loi. Que ces recours soient portés par des ONGs utilisant des résultats de publications scientifiques en demandant l'arbitrage éventuel par l'institution judiciaire, fait partie du jeu démocratique. Que cette action soit portée directement par les chercheurs publics dans le cadre de leur activité professionnelle est plus discutable. C'est ce que nous verrons plus loin en se référant au statut de la fonction publique et à son code de déontologie.

Questions sur le bénéfice-risque :

Dans leur audition, les auteurs de la tribune insistent justement sur le rapport bénéfice-risque qui pour eux comme pour l'ANSES est central. Cependant il semble qu'ils aient une vision très partielle d'envisager les bénéfices : *« Les SDHI sont utilisés dans un certain nombre de domaines où ils devraient être interdits car leur utilité n'a pas été démontrée. En réalité, cette impression d'un effet spectaculaire (sur les rendements) n'est pas vraie du tout, puisque la variation est de 2 à 3 %, et il n'existe même pas d'écart type. L'image qui est présentée aux agriculteurs est donc totalement mensongère. »* *« Nous avons questionné la FNSEA, l'UIPP et l'ANSES sur l'influence des SDHI dans les rendements. Aucune de ces organisations n'a été capable de nous donner le moindre chiffre. Les seules données que nous possédons proviennent de firmes comme Monsanto, qui les distribuent aux agriculteurs. C'est insupportable. Le bénéfice-risque des SDHI n'est même pas démontré. »*

Il est très étonnant de n'envisager le côté bénéfice que sous l'aspect du gain de rendement. Evidemment en France l'usage majeur des SDHIs est en culture céréalière contre la rouille et du fait de fortes résistances, ils sont intégrés à des séquences de traitements (d'où leur utilisation relativement limitée). Dans ce cas je ne suis pas sûr que l'on puisse juger de l'influence des seuls SDHIs sur les rendements globaux. Cependant, les fongicides ont aussi un rôle important dans le contrôle des contaminations en mycotoxines. C'est d'ailleurs ce qui avait été abordé dans le rapport de l'OPECST du 29 Avril 2010 :

« En revanche la sécurité sanitaire des aliments est dans certains cas renforcée grâce à l'emploi des pesticides. C'est le cas en ce qui concerne l'effet des fongicides sur le contrôle des contaminations par les mycotoxines qui peuvent avoir des effets désastreux bien connus sur la santé humaine et animale. Les aflatoxines, les trichothécènes, la zéaralénone, les fumonisines, l'ochratoxine A, la patuline sont considérées actuellement comme étant les

mycotoxines pouvant avoir des effets sensibles sur la santé humaine et animale à l'échelle mondiale ».

Ce sujet mycotoxines – santé humaine a d'ailleurs fait l'objet d'une publication très récente de l'ANSES issue de l'étude EATi (enfants de 0 à 36 mois) qui fait le point sur les risques liés à l'exposition alimentaire (Vin *et al. Dietary exposure to mycotoxins in the French infant total diet study Food and Chemical Toxicology, n° 14, 2020*). Les résultats peuvent être résumés ainsi : *Le 90° percentile de l'exposition pour l'OTA est proche de l'HBGV, pour les aflatoxines la MOE est très inférieure au seuil critique de 10000. Par-contre les HBGVs sont dépassées pour les toxines T2/HT2 et DON.* L'exposition des jeunes enfants aux mycotoxines est donc sujet de préoccupation en santé publique. On peut rajouter que les aliments bio à base de maïs posent régulièrement des problèmes de dépassement de valeurs limites réglementaires pour le DON, en particulier lors des printemps humides. Il paraît étonnant que ce sujet n'ait pas été abordé au cours de l'audition de janvier 2020, ni par l'ANSES ni par les parlementaires (ni évidemment par les lanceurs d'alerte).

Questions sur les tests a priori et sur la surveillance a posteriori

A propos du triptyque dangers/risques/impacts il y a un autre débat tout aussi important qui est celui de la balance entre études a priori, avant AMM et études a posteriori au cours des utilisations. Avant l'AMM il s'agit de prévoir tous les effets possibles d'une SA sur la santé et l'environnement. Tenant compte des expériences « malheureuses » du passé nous avons vu dans la partie CONTEXTE que les tests se sont multipliés et diversifiés impliquant aujourd'hui des coûts très élevés, limitant d'ailleurs fortement l'innovation et même le développement de solutions dites « alternatives ». A ce sujet un des signataires auditionnés déclare : « *Ces cinquante dernières années, nous avons modifié plusieurs fois les tests réglementaires. La communauté des toxicologues et une partie des scientifiques sont convaincues qu'on peut garantir l'innocuité des molécules. Ma conviction personnelle est qu'on ne peut pas garantir l'innocuité des molécules en modifiant les tests* »

Ces remarques sont tout à fait judicieuses surtout venant d'une personne qui demande instamment d'introduire de nouveaux tests dans le protocole réglementaire. La question est d'autant plus actuelle que la nécessité de la prise en compte des MOA ouvre sur des approches techniques multiples dont certaines relèvent du cas par cas. Il se dégage ainsi une tendance forte chez les experts qui est de ne plus alourdir à l'excès les tests prédictifs mais de renforcer considérablement la surveillance « Postmarketing » ou phytopharmacovigilance. Il est vrai qu'ici aussi des progrès technologiques considérables ont été effectués, qui nous permettent maintenant d'avoir des données d'observation aux différents niveaux des écosystèmes et d'alimenter ainsi des modèles de risques et d'impacts de plus en plus précis. La coopération de l'ANSES avec les acteurs comme Santé Publique France, l'INSERM et même les mutuelles professionnelles comme la MSA est tout à fait exemplaire.

On voit donc qu'une mesure demandée par les signataires de l'alerte, l'introduction de nouveaux tests relatifs au fonctionnement des mitochondries dans le protocole réglementaire n'est pas de nature à changer fondamentalement les choses.

06 : Ethique et communication

Quand on examine la réponse de l'institution officielle, en l'espèce l'ANSES, on voit que cette Agence valide l'alerte et en quelques mois, met en place les actions aux différents niveaux permettant d'exploiter les nouvelles données (validées par la CnDAPse) et de les replacer dans le cadre défini par les lois et règlements. Les lanceurs de l'alerte considèrent que ces réponses ne sont pas suffisantes et rapides et font état d'un « dépit » qui les conduit à sortir du cadre académique.

Questions sur « l'origine du dépit »

Dans un document sous forme de power point, utilisé comme support de leur audition par l'ANSES, les signataires de l'alerte sur les SDHIs ont présenté « *La raison de notre dépit* » qui justifie leur action « non académique » dont on peut retracer la chronologie de la façon suivante : 2018 : 6 mois après avoir informé l'ANSES, alerte publique le 15 Avril par une tribune dans Libération, 24 Mai : Auto-saisine de l'ANSES, 14 Juin : Audition des scientifiques signataires de la tribune par le GECU, Juin – Décembre : Travaux du GECU

D'après cet agenda l'alerte publique commence par une tribune dans un journal d'information, ce qui dans les deux mois entraîne une auto-saisine de l'ANSES et une audition par un GECU. Fin 2018-début 2019 les lanceurs d'alerte interprètent la réponse de l'ANSES comme une non-reconnaissance « des éléments d'une alerte ».

Ici on est en présence d'une manipulation classique qui est la citation tronquée d'un texte tendant à faire croire l'inverse de ce qu'il exprime; En effet l'avis de l'ANSES du 15 janvier 2019 dit exactement ceci : *Le GECU considère que les informations et hypothèses scientifiques apportées par les lanceurs de l'alerte n'apportent 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.*

Donc l'alerte a bien été entendue par l'ANSES mais elle n'apporte pas suffisamment d'éléments pour un retrait des autorisations. Cependant pour renforcer éventuellement les fondements de l'alerte l'ANSES émet une série de propositions importantes : *Afin de mieux caractériser les dangers des SA SDHI ; Afin de mieux caractériser les expositions ; Afin de mieux caractériser les risques associés aux SA, dont les SDHI ; Afin de renforcer les dispositifs réglementaires existants.*

Et pourtant l'écocide est là affirment les signataires début 2019 : Ceci n'est absolument pas un argument en faveur de l'alerte puisque « l'écocide » a commencé au moins depuis les années cinquante. A partir des années soixante-dix et à la suite de l'interdiction des SA les plus toxiques, on a vu s'améliorer (surtout à partir des années 2000) certains paramètres qualitatifs des écosystèmes, en particulier la fertilité des oiseaux et des mammifères marins, surtout dans les zones de la planète où l'utilisation des pesticides a été le mieux réglementé et contrôlé. Le retour d'expérience montre aujourd'hui qu'il y a une période de 15 à 20 ans entre l'interdiction des SA les plus toxiques et un début d'amélioration de leurs impacts sanitaires et environnementaux. Si les diminutions d'usage (dans les pays occidentaux) ont été observé avec l'interdiction des pesticides organochlorés dans les années 1970, des baisses significatives ont été notées plus récemment, en particulier entre 1999 et 2008 avec -43 % pour les fongicides et -35 % au total. Paradoxalement ces faits sont reconnus par les lanceurs d'alerte, qui signalent « un constat peu discuté... un mieux dans les pays moins exposés (situation de l'Europe) et une lente et partielle restauration si arrêt. On peut donc constater l'efficacité des mesures de gestion mises en place depuis les années soixante-dix en Europe

sur les plans de l'évaluation de risques, des dossiers d'homologation et de la maîtrise des conditions de traitement.

Sur un plan plus général on sait que les pesticides ne sont pas les seuls responsables de « l'écocide » qui est multifactoriel, comme l'ont démontré plusieurs investigations à ce sujet (dont certaines judiciaires).

Fin 2019 les signataires signalent que « *les données initiales pleinement confirmées* » : Ici aussi la forme de communication est tout à fait édifiante car il est fait référence à la publication dans PLOS ONE qui concerne les résultats des travaux de l'équipe sur le sujet mais qui sont publiés avec un décalage nécessaire à l'analyse de la publication par le comité de lecture. Il n'y a donc pas confirmation d'anciens résultats par des nouveaux, les auteurs confirmant leurs résultats préliminaires.

Fin 2019 les signataires affirment que « *la cnDAPse contredit l'ANSES et valide l'alerte* » En fait, le 18 novembre après l'audition de l'ANSES, la CnDAPse donne l'avis suivant : « *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* ». La CnDAPse confirme donc que les résultats publiés par les lanceurs d'alerte concernant les dangers (répété deux fois pour ceux qui n'auraient pas compris) constituent bien une alerte recevable devant aboutir à une modification des procédures de toxicologie appliquées pour les AMM. On se demande en quoi cet avis serait contradictoire de la position de l'ANSES, qui non seulement a bien enregistré l'alerte, mais qui a mis en œuvre les actions aux différents niveaux décrit plus haut. A aucun moment la cnDAPse ne précise que cette alerte sur les dangers doit aboutir à une interdiction immédiate de l'utilisation des SDHIs autorisés.

Parmi les raisons du « dépit » il y en a une sous-jacente qui n'est pas revendiquée officiellement, mais qui apparaît lors de l'audition des signataires, il s'agit de la question du financement qui a déjà été évoquée précédemment. Il semble que l'équipe s'attendait à un financement rapide et direct de la part de l'ANSES, s'estimant *les mieux placés pour intervenir* et ayant fait une demande *pour être partie prenante*. En fait cet état d'esprit correspond malheureusement à la période ambiante de restriction draconienne des crédits publics de recherches et qui entraîne un esprit de compétition entre laboratoires et même entre services communication des EPST. Les pesticides étant un sujet particulièrement médiatisé et donc objet de surenchères politiques à base de désinformation, les services de presse des EPST n'hésitent pas à faire de la surenchère sur les résultats de leurs unités de recherche, quitte à dépasser largement les conclusions et leurs limites figurant dans les publications. On voit les mêmes surenchères à propos des perturbateurs endocriniens, autre sujet médiatisé et controversé.

Questions sur l'éthique et la déontologie

En fait le chercheur d'un EPST a deux statuts : Celui général de citoyen d'un état de droit régit par une constitution et celui de fonctionnaire lié à son activité professionnelle publique. Dans ce cadre, il se trouve soumis à la loi n° 83-634 du 13 juillet 1983 portant droits et obligations des fonctionnaires. Son article 26 est particulièrement intéressant : « *Les fonctionnaires sont tenus au secret professionnel dans le cadre des règles instituées dans le code pénal. Les fonctionnaires doivent faire preuve de discrétion professionnelle pour tous les faits, informations ou documents dont ils ont connaissance dans l'exercice ou à l'occasion de l'exercice de leurs fonctions... les fonctionnaires ne peuvent être déliés de cette obligation de discrétion professionnelle que par décision expresse de l'autorité dont ils dépendent.*

L'Article 28 précise que : *Tout fonctionnaire... doit se conformer aux instructions de son supérieur hiérarchique, sauf dans le cas où l'ordre donné est manifestement ... de nature à compromettre gravement un intérêt public* ». Ceci est complété par la loi n° 2016-483 du 20 avril 2016 art.25 relative à la déontologie et aux droits et obligations des fonctionnaires, dont le chapitre Ier est relatif à la déontologie et à la prévention des conflits d'intérêts « *Le fonctionnaire exerce ses fonctions avec dignité, impartialité, intégrité et probité... Dans l'exercice de ses fonctions, il est tenu à l'obligation de neutralité* ».

L'activité d'un chercheur d'un EPST est de réaliser des études sur des sujets nouveaux et d'en rendre public les résultats sous forme de publication. L'encadrement de ces activités est assuré par les directeurs d'unités de recherches et dans une certaine mesure, par les comités scientifiques qui sélectionnent les projets de recherche en assurant le financement. Evidemment les choses se compliquent à partir du moment où le chercheur pense que ses résultats sont *de nature à compromettre gravement un intérêt public, ici cela concerne la santé publique*. Le chercheur fonctionnaire est donc autorisé à sortir de son cadre habituel pour lancer une alerte auprès des institutions en capacité de la traiter. Pour mieux comprendre la nature de la controverse il faut analyser plus en détail la nature de cette alerte.

-La première question qui se pose est de savoir si la discipline de recherche des signataires leur permet d'avoir une estimation pertinente des conséquences sanitaires et environnementale de leurs résultats. Les initiateurs de l'alerte font partie du groupe de *Pathophysiologie et Thérapie des maladies mitochondriales, INSERM UMR 1141* dont le responsable est M. RAK. Ils reconnaissent d'ailleurs eux même les limites de leur discipline *Nous sommes des biochimistes et des généticiens, pas des toxicologues* et qu'ils n'ont pas de *compétence particulière* en matière d'épidémiologie. On peut penser qu'il en est de même pour ce qui concerne l'expologie et l'écotoxicologie. Si leurs résultats sur fibroblastes humains permettent de s'interroger légitimement sur les conséquences des expositions des populations concernées par les maladies mitochondriales, les résultats montrant que *les SDHI inhibent la SDH quelle que soit son origine* (espèce) n'apportent pas de données vraiment originales à une information connue depuis longtemps.

-La deuxième question porte sur la nature des actions à mettre en œuvre pour répondre à leur alerte. Comme indiqué plus haut, les signataires pensent que « *Les conséquences que l'on peut prévoir (de l'utilisation) des SDHI sont des atteintes neurologiques. Il n'existe pas de lien établi, mais le principe de précaution devrait nous conduire à arrêter* ». C'est donc sur la *nature des mesures de gestion que porte le différent et non sur la validité de l'alerte*. Or l'appréciation de la pertinence des mesures de gestion est totalement hors de leurs compétences scientifiques.

Quand on examine la réponse de l'institution officielle, en l'espèce l'ANSES, on voit que cette Agence valide l'alerte et en quelques mois, met en place les actions aux différents niveaux permettant d'exploiter les nouvelles données (validées par la CnDAPse) et de les replacer dans le cadre défini par les lois et règlements. Les lanceurs de l'alerte considèrent que ces réponses ne sont pas suffisantes et rapides et font état d'un « dépit » qui les conduit à sortir du cadre académique.

Questions sur la communication

Il faut revenir ici sur cet artifice de communication caractéristique des ONG « militantes » qui mettent en scène une opposition fictive entre deux Agences ou commissions. Le cas le plus spectaculaire a été, à propos du Glyphosate, l'opposition apparente entre l'IARC et l'EFSA. Dans ce cas l'IARC avait classé le Glyphosate (et les produits en contenant) comme

cancérogène 2A. L'EFSA pour sa part indiquait que l'utilisation du Glyphosate (SA) n'entraînait pas de risques dans les conditions autorisées en Europe. Ces deux avis n'étaient pas en opposition puisque l'IARC parlait du danger au niveau mondial, alors que l'EFSA parlait des risques liés à l'utilisation en Europe. Les militants « anti-pesticides » avaient donc mis en avant cette opposition qui illustre à leurs yeux l'indépendance de l'IARC et la soumission de l'EFSA aux lobbies industriels, message repris dans les médias et réseaux sociaux. La mise en scène de l'opposition entre CnDAPse et ANSES est donc une application de cette forme de manipulation.

Une fois éclairés sur les raisons du « dépit » (ou du sentiment de frustration) des lanceurs d'alerte on peut mieux évaluer leur stratégie de communication. La non-application des mesures extrêmes de gestion est la motivation revendiquée par les lanceurs d'alerte qui se lancent alors (ou parallèlement) dans une campagne médiatique qui affiche clairement leur position de chercheurs INSERM, INRA, CNRS. Cette campagne inclue des propos diffamatoires envers l'ANSES et les collègues chercheurs publics qui animent leurs groupes d'expert (subordination aux lobbies industriels et agricoles), bien que cette attitude soit en opposition avec l'*obligation de neutralité, de dignité, et d'impartialité* liée à leur statut. Cette sortie du cadre s'accompagne de pratiques de communication biaisée habituelle d'ONG politisées dont nous parlions plus haut. Une autre manipulation quasiment systématique consiste à confondre danger et risque ; Ainsi dans l'audition des signataires on note ceci : *Comment peut-on interdire les pesticides à un endroit parce qu'ils sont dangereux, et les autoriser à un autre endroit ? S'ils sont dangereux, ils doivent être interdits partout* ». Tous les produits phytosanitaires actifs sont par définition dangereux, s'ils sont autorisés à certains « endroits » c'est que leur utilisation est sans risques dans les conditions réglementées. Une telle confusion de termes pour un biologiste serait surprenante si elle ne faisait pas partie d'une communication « militante ». Un autre signe de communication « militante » est l'organisation de signatures de pétitions, pratique qui vise à renforcer une position personnelle en y associant une masse de signataires n'ayant aucune compétence particulière sur le sujet ; On joue alors sur l'esprit de clan ou de cluster. Dans le cas présent, le principal signataire a même créé un site d'information sur le net : *C'est moi qui finance le site endsdhi.com. Je paie 1,50 euro par mois. Le site a été fabriqué par mon fils. Je le mets moi-même à jour.*

On peut tout à fait admettre qu'un chercheur signe une pétition à titre personnel, il est peu admissible qu'il initie une pétition en revendiquant son titre de chercheur pour justifier une position qui est personnelle et partielle.

C'est cette politique de communication très « militante » sortant gravement du cadre académique qui amène l'ANSES à considérer aujourd'hui les signataires comme « porteurs de thèses prioritaires » (au même titre que les experts industriels), ce qui leur interdit d'être considérés comme indépendants et donc l'accès aux comités d'experts de l'ANSES.

On peut de plus s'étonner que les autorités administratives des EPST impliqués n'aient pas relevés ces manquements aux règles déontologiques de la fonction publique de la part de chercheurs relevant de leur autorité.

ANNEXE 1

Présentation de l'association ATC.

L'association Toxicologie Chimie ATC est issue de l'association toxicologie CNAM (ATC) créée il y a une trentaine d'années au Conservatoire des Arts et Métiers (CNAM) pour enseigner les bases de la toxicologie à partir des données essentielles de la chimie et de la biologie. Cette association regroupe une centaine de membres en métropole et outre-mer (Nouvelle Calédonie). La mission fondatrice s'appuie sur trois éléments essentiels : l'enseignement, l'information, l'expertise.

L'enseignement est basé sur les notions essentielles de la chimie et de la biologie au service de la toxicologie mais aussi de la toxicochimie et de l'écotoxicochimie que nous avons initié.

L'information est basée sur des données scientifiques issues de la bibliographie internationale.

L'expertise s'appuie sur les expériences de ses membres, tant personnelles que collectives, tant nationales qu'internationales.

Les raisons fondamentales de nos missions partent de la constatation que l'on ne peut gérer des risques environnementaux que si l'on maîtrise les données de leur évaluation. Autrement dit les bonnes décisions de gestion doivent être basées sur de bonnes connaissances fondamentales.

L'originalité de notre association est justement de faire une connexion étroite entre évaluation et options de gestion. Les membres fondateurs de l'ATC sont des chercheurs et enseignants qui ont œuvré plusieurs décennies dans les organismes et agences nationales et internationales. Ils connaissent donc non seulement les applications des méthodologies et modèles d'évaluation des risques mais aussi les bases de leur conception dont certaines remontent aux années cinquante. Or une vision historique des relations entre données scientifiques et cadre réglementaire est indispensable pour comprendre l'évolution des méthodologies d'évaluation des risques.

Nos formations s'adressent à tout public allant des professionnels de santé, aux opérateurs de terrain (anciens CSHCT par exemple) au personnel des médias, et jusqu'aux citoyens et membres d'associations cherchant les clefs permettant de mieux comprendre les enjeux et donc de se situer dans les controverses et polémiques. D'un autre côté à partir de sollicitations de lanceurs d'alerte de terrain, nous essayons de leur apporter des éléments de réflexion pour étayer leur argumentaire vis-à-vis des autorités administratives et judiciaires. Là aussi l'originalité de notre association est de réunir des experts des disciplines qui sont requises pour traiter des problèmes complexes liés à la pollution des sols (géologues, hydrogéologues, chimistes, toxicologues, épidémiologistes, juristes, responsables SE, consultants...).

Finalement l'ATC a décidé de ne pas se joindre au collectif devant toutes les réserves que nous pouvions objecter à une telle démarche. Comme chacun devait se positionner il fallait objectiver individuellement nos points de vue dans le détail pour comprendre comment, à partir d'une problématique de fond sur des questions santé-environnement

ANNEXE II : Appel aux chercheurs

Chères et chers collègues,

Nous voici deux années après l'alerte lancée, fin 2017, concernant l'usage des SDHI. Vous avez peut-être, sans doute, suivi une partie des soubresauts qui ont accompagné depuis cette alerte. Ce triste anniversaire au vu des dégâts désormais constatés sur la biodiversité et de la menace que fait planer cet usage sur la santé humaine, nous conduit à réitérer notre appel aux décideurs d'agir enfin.

Nombre d'entre vous nous ont exprimé leur soutien et leur déception de ne pas avoir été précédemment associés à notre démarche. De ce fait, nous proposons d'ouvrir à tous ce nouvel appel qui pourrait paraître en Janvier dans *Le Monde*.

Votre regard de médecins, de scientifiques sur les enjeux environnementaux et de santé

justifie pleinement votre association à cet appel, ceci quel que soit votre grade, votre corps de métier dans notre milieu scientifique et ou médical, votre institution de rattachement. Vous pouvez naturellement diffuser largement cet appel à nos collègues autour de vous.

Pour être associé(e) à cet appel, il vous suffit d'adresser un email à pierre.rustin@inserm.fr indiquant votre nom, prénom, lieu de travail, institution (1 = CNRS, INRA, INSERM, Université, ou APHP). Un email vous sera alors renvoyé un email demandant confirmation,

Nom	Prénom	Lieu de Travail	Institution
Rustin	Pierre	INSERM, Hôp RDB Paris	CNRS

Cordialement,

Pierre Rustin

ANNEXE III : **Etre responsables, respecter la science et agir vite**

Après deux ans d'échanges sur les pesticides SDHI¹ avec des parlementaires de l'Assemblée nationale et du Sénat, les autorités sanitaires (ANSES), des représentants du monde agricole conventionnel (FNSEA, UIPP), et des associations de protection de la nature (Coquelicots, Pollinis, Générations Futures), de nouvelles données scientifiques² sont récemment publiées qui prolongent trois décennies de recherches³ et aggravent notre grande inquiétude sur l'usage de ces pesticides. Outre les dégâts considérables des pesticides sur la biodiversité, nos données laissent prévoir le risque additionnel d'une catastrophe sanitaire liée à leur usage.

Les SDHI inhibent la succinate déshydrogénase, également appelée complexe II de la chaîne respiratoire des mitochondries. La chaîne respiratoire, qui comporte cinq complexes, est indispensable à la production d'énergie et donc à la survie de toutes les cellules. Contrairement à leur désignation commerciale trompeuse de "fongicides", notre étude montre que les SDHI n'ont aucune spécificité, ni d'espèce (ils inhibent toutes les SDH testées, quelle qu'en soit l'origine, depuis les champignons jusqu'à l'homme), ni de complexe (les SDHI de dernière génération inhibent aussi le complexe III de la chaîne respiratoire des mitochondries). Notre étude montre aussi que les tests réglementaires sont systématiquement effectués dans des conditions qui masquent la toxicité cellulaire des SDHI, et sont donc largement inadaptés. Enfin, notre étude montre que la toxicité des SDHI est aggravée en cas de dysfonctionnements mitochondriaux, même partiels, tels que ceux l'on constate dans de nombreuses maladies humaines. Ces données ont été mises à la disposition de l'ANSES, qui est restée sourde à cette argumentation scientifique.

Face à l'urgence imposée par le déclin sans précédent de la biodiversité désormais constaté et dans lequel tous les spécialistes s'accordent pour attribuer aux pesticides un rôle

¹ SDHI : Succinate dehydrogenase Inhibitor (Inhibiteur de la succinate déshydrogénase)

² Bénit P et al 2019 PlosOne <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0224132>;
<http://endsdhi.com/wp-content/uploads/2019/11/2019-Benit-et-al-version-française-PlosOne-19.pdf>

³ La production scientifique est résumée ici : <http://endsdhi.com/aller-plus-loin/articles-de-recherche>

prépondérant, l'ANSES ne semble pas même être préoccupée du rôle démontré des SDHI sur nombre d'espèces animales.

Quant à l'alerte pour la santé humaine, lancée pour une fois en amont d'une catastrophe sanitaire qui espérons-le n'aura pas lieu, alerte récemment relayée par le Cnrs et validée par la commission nationale Déontologie et Alertes en santé publique et environnement, il est opposé *de facto* qu'en absence de victimes rien ne justifierait de s'inquiéter. Des précédents existent pourtant qui ont contraint au retrait de substances visant aux mêmes doses de façon très similaires la respiration cellulaire à travers les mitochondries (roténone et paraquat, inhibiteur du complexe I de la chaîne respiratoire), cela malgré des années de tests réglementaires rassurants et des paroles lénifiantes. De fait, l'agence apparaît figée dans des procédures réglementaires qui ne prennent pas en compte plusieurs dizaines d'années de données scientifiques et se contentera de demander des études supplémentaires. Ce déni des données scientifiques intervient alors que celles-ci placent objectivement les SDHI très haut dans l'échelle de la toxicité des pesticides.

Dans un tel contexte, notre regard de scientifiques et de médecins nous conduit à en appeler à nos élus, maires, députés, sénateurs, et toute institution concernée, pour mettre en œuvre au plus vite l'arrêt de l'usage des SDHI en milieu ouvert.

ANNEXE IV

Du collectif à l'individuel, mon parcours :

Etablir une position collective implique d'abord de répondre individuellement à l'interrogation de base pouvant se résumer ainsi : Comment une ligne commune qui m'avait conduit à m'engager dans la recherche publique, sur la protection de la planète et l'information du public m'amenait à diverger fortement de la démarche qui nous était proposée. En fait cette question me touchait particulièrement car j'étais comme Pierre RUSTIN biochimiste de formation, ayant travaillé aussi sur des processus oxydatifs membranaires (biodégradation par les CYT. P450 du RE), ayant aussi largement abordé le problème des pesticides (en particulier les organo-chlorés et les carbamates, j'ai même été un des membres initiateurs du Groupe Français des Pesticides) et ayant souhaité mettre mes connaissances au service de la protection de la planète, idée popularisée à la suite du mouvement de Mai 68. Ayant moi aussi été un lanceur d'alerte (PCBs, Dioxines, HAPs, pesticides...) et ayant essuyé des blocages et opposition, (fermeture de laboratoire, suppression de crédits, blocages de carrière, exclusions de comités...) j'ai voulu aussi changer les choses mais en choisissant après avoir été critique, d'être un acteur. Ceci m'a entraîné vers les activités d'expertise publique nationales (comité CCB du Ministère de l'environnement, CSHPF, AFSSA, AFSSET, ANSES) et internationales (Conseil de l'Europe, GT du CSAH puis de l'EFSA, intervenant auprès de l'UNEP et de l'OMS, L'IARC...), ainsi que des expertises judiciaires (Gauchon, Fipronil, Chlordécone, affaire Paul François...). Ma volonté de vouloir faire changer les choses m'ont même conduit à accepter une charge de mission au Ministère de la recherche département IAA, ou j'ai participé au lancement du programme Aliment Demain visant à orienter la recherche privée et publique vers le domaine de la qualité-sécurité des aliments. Dans ce cadre j'ai pu obtenir des postes de professeur de toxicologie dans les écoles d'ingénieurs et j'ai pu favoriser par des financements, le développement de la recherche en toxicologie alimentaire et nutrition. Mes positions sur des sujets controversés m'ont amené à être médiatisé (presse, radio, télévision) et à communiquer sous forme de chroniques écrites et de publication d'ouvrages. J'ai été évidemment l'objet d'injures et de diffamations venant de tous côtés (allant *d'écologiste fou à incarnation de la science prostituée !*), ce qui n'a jamais influencé mon esprit critique. Sur le plan strictement scientifique j'ai eu

naturellement envie de passer du micro au macro, c'est-à-dire d'essayer d'aborder les différents plans d'observation des effets en santé-environnement, en passant de l'in vitro à l'in vivo, du récepteur à la cellule, à l'organisme et à l'écosystème. J'ai ainsi pu passer (en grande partie grâce à des collaborations), de l'échelle du laboratoire au microcosme, au mésocosme, au terrain, c'est-à-dire à l'écosystème (aquatique) et aujourd'hui aux études chez l'homme (biosurveillance).

Sur le plan personnel j'ai pu étendre mes connaissances de base (biochimie, biologie cellulaire et moléculaire), d'une part en suivant les enseignements du CNAM pour me former à la toxicologie puis en participant à des comités pluri-disciplinaires, où j'ai été confronté en particulier à des cliniciens et des épidémiologistes. En collaborant avec des chimistes et des spécialistes de QSAR j'ai été cofondateur d'une unité CNRS, le LPTC UMR 5255. Aujourd'hui ma situation de retraité de l'Université Française m'a incité à continuer mon enseignement et ma recherche à l'USJ de Beyrouth, faculté de Médecine et Pharmacie où j'anime une équipe santé-environnement-nutrition travaillant sur le biosurveillance des contaminants dans des cohortes libanaises (sang, urine, lait humain comme matrice) et analysant les rapports avec des marqueurs d'effets. J'ai dirigé 32 thèses et suis l'auteur de plus de 250 publications.

Le chercheur « fonctionnaire » et la déontologie : Mon expérience.

Comme enseignant chercheur et comme membre de nombreux comités d'experts d'Agences ou de Comités d'organismes publics nationaux et internationaux j'ai souvent été confronté au problème déontologique et en particulier sur le droit de réserve des fonctionnaires et les limites de la confidentialité sur les données issues de la recherche.

Ma première expérience a été comme très jeune chercheur « contractuel » du laboratoire d'écophysiologie de l'Université Paul Sabatier de Toulouse qui avait un gros contrat avec l'EDF sur l'impact du rejet des eaux de refroidissement des centrales nucléaires dans les rivières. Il était interdit aux membres du laboratoire de faire référence à ces études sur les effets des « chocs thermiques » sur les poissons et de critiquer l'indifférence de l'EDF envers ces effets, du fait en particulier que l'EDF étant un organisme public, un chercheur « fonctionnaire » ne pouvait le critiquer et était donc soumis au devoir de réserve.

Ma deuxième expérience a été en 1976 comme enseignant chercheur « titulaire » de l'Université de Bordeaux quand nous avons été contactés par une société régionale de produits laitier pour nous alerter sur une suspicion de contamination de leurs produits par des PCBs (sujet de ma thèse de toxicologie). Après confirmation par nos analyses de cette présence de PCB nous avons transmis l'information à notre correspondant pour la recherche au nouveau (à l'époque) Ministère de l'Environnement, qui s'est dit incompétent car relevant du sacro-saint Ministère de l'Agriculture. Devant l'autisme des instances publiques, nous avons alors menacé de mettre au courant la presse, ce qui risquait de mettre à mal la filière fromagère régionale et même nationale. Nous demandions simplement de mettre en place une analyse de risques en cherchant l'origine de la pollution et de mesurer les expositions éventuelles de consommateurs. Finalement les laboratoires officiels ont été mobilisés pour cette enquête, la suite de l'histoire étant écrite dans mon livre « Toxiques affaires » chez RAMSAY. Cette expérience montre qu'à l'époque, il n'y avait aucune structure pour auditionner les lanceurs d'alerte mais que notre menace avait été suffisamment perçue pour enclencher un début de réponse. L'absence de réaction officielle nous aurait conduit à sortir de notre devoir de réserve.

Pour rester dans le même domaine j'ai suivi de près ce qui est arrivé à un jeune « lanceur d'alerte » 10 ans après toujours à propos des PCBs mais dans les poissons du Rhône. En 1986 une recherche sur le niveau de contamination des poissons du Rhône par une équipe INRA de Lyon avait montré un fort niveau de contamination. La Préfecture et le Ministère de la santé sont saisis et demandent au CSHPF d'établir une valeur limite pour la commercialisation des poissons de rivière. Trouvant la procédure trop administrative un jeune chercheur de l'équipe INRA et militant écologiste, alerte les associations de cette pollution ce qui déclenche un mouvement d'opinion et des polémiques politiques (cette affaire est décrite dans mon livre « sang pour sang Toxique » aux éditions Thierry Souccar). La réaction de l'INRA devant le manque de « réserve » de ce jeune chercheur n'a pas été jusqu'à un licenciement mais a une réaffectation du chercheur à une équipe Parisienne.

ANNEXE V : Mon CV

Jean-François Narbonne,

Professeur Honoraire 1^o Classe,
Né le 07 Octobre 1946 à Toulouse
Un enfant né en 1977, Toxicologue.

C.V. Universitaire (Février 2017)

- Thèse de Nutrition de l'Université Toulouse III, 1972
- Thèse de Doctorat ès Sciences en Toxicologie, Université Bordeaux 1, 1979
- Assistant, Maître de conférences et Professeur de Toxicologie à l'Univ. Bx 1 1973-2012
- Enseignement de Toxicologie, à *l'Institut des Sciences et Techniques des Aliments (1986 - 2012)*, au *LMD Chimie-Biologie-environnement (2003-2012)*, fondateur du *Mastère Environnement et Risques Industriels à l'ENSCBP en 1995*
- Professeur Emérite puis honoraire depuis le 01/09/2012

Activités Publiques

- Chargé de Missions au Ministère de la Recherche (1988-1991) initiateur du programme Aliment 2000 et du Réseau National de Toxicologie Alimentaire et Nutritionnelle
- Expert auprès du CSHPF (1988-1999) de l'AFSSA (2000-2010) de l'ANSES 2010 - 2015.
- Membre du Conseil Scientifique de l'AFSSET 2005-2010
- Expert Français auprès du Conseil de l'Europe, Comité santé Publique, Comité d'experts pour le contrôle sanitaire des denrées alimentaires 1987-1999
- Expert auprès du Programme des Nations Unies pour l'Environnement (UNEP) 2000-2005
- Président de la commission 2 du COCT (commission d'orientation des conditions de travail) au Ministère du Travail 2009-2013.
- Membre fondateur du Groupe Français des Pesticides en 1978
- Membre de l'Association Toxicologie-Chimie (depuis 2000), Enseignant bénévole

Laboratoires de Recherche

1. Laboratoire d'écophysiologie Université Toulouse III (1969-1973)
2. Laboratoire de Physiologie de la Nutrition, Université Bordeaux 1 (1973-1981)
3. Laboratoire de Toxicologie Alimentaire U. Bx1 (1981-1989) Directeur
4. Laboratoire de Toxicologie Biochimique U. Bx1 (1989-1998) Directeur
5. UMR U Bx1-CNRS LPTC 5472, ISM 5255 and EPOC 5805, Toxicologie de l'Environnement (1998-2012), Directeur du groupe (1998-2009)

Périodes de Post Doc

1. Institute of Toxicology, Mainz Germany (1984)
2. Kentucky University, Lab Toxicology, Kentucky USA (1990) NATO grant
3. Institute of Public Health, Lab. Toxicology (1991-1992) Grant from Japan
4. University of Science and Technology, Lab Environ. Tox, Hong Kong (2005)

Professeur Associé à des Universités étrangères

- *Faculté des Sciences d'Agadir (Maroc) 1995-2013,*
- *Sorbonne-Paris, Abou Dhabi 20012-2015*
- *Université de Médecine et de Pharmacie Saint Joseph de Beyrouth (Liban) depuis 2008,*

Direction de DEA et de Thèses

52 DEA, 32 thèses Ph.D, 2 Doctorats Es Sciences

Expert auprès de tribunaux :

Rapports d'expertises effectués dans le cadre judiciaire pour les TGI de Paris, de Mulhouse, de Saint Quentin, d'Orléans, en particulier pour ce qui concerne les affaires portant sur les pesticides (Gaucho, Fipronil, Lasso, Chlordécone), les dioxines et PCBs (UIOM Gilly, Maincy, Maissemy), les métaux lourds (Cuivre affaire Singer), les solvants (Corning).

Expertise auprès de structures privées.

ADECTOX (1991-2000), ALITOX (2000-2010), Astuly (2000-2009), Atlantic Santé (depuis 2010), Expert indépendant depuis 2015.

Domaine de recherches :

Toxicologie alimentaire et environnementale des contaminants organiques traces, Hydrocarbures Aromatiques, PCBs, Dioxines, Pesticides, développement de marqueurs biochimiques d'exposition et d'effets, génotoxicité, stress oxydant, perturbations endocriniennes. Auteur de plus de 250 publications scientifiques et de 220 communications à des congrès. Auteurs de nombreux rapports et ouvrages scientifiques pour des comités d'experts Français, Européens et pour l'ONU. Auteur avec Noël Mamère du livre « Toxiques Affaires » aux éditions Ramsay, 2001 et de « sang pour sang toxique » aux éditions Thierry Souccar en 2010.

Résumé des travaux :

La contamination des chaînes trophiques à partir de réservoirs de pollutions historiques ou de pollutions actuelles peut atteindre l'Homme par ses aliments. Des méthodes modernes de bio surveillance ont été développées pour les suivis des contaminations et de leur impact. Il s'agit en particulier des biomarqueurs dont JF Narbonne a été l'un des pionniers en Europe. Ces techniques sont aujourd'hui complétées par des bioéssais issus de la biologie moléculaire (gènes reporters). Ces outils de biosurveillance, basés sur la connaissance des mécanismes d'action moléculaires des toxiques et validés en mésocosme dynamique (rivières pilotes), permettent de faire des cartographies d'impacts environnementaux et de mieux évaluer les risques pour l'environnement. Les bioéssais sont aussi particulièrement adéquats dans les évaluations des dangers et des risques chimiques dans les protocoles d'évaluation (REACH) et de surveillance (matrices alimentaires). Ils constituent aussi des outils pour évaluer les effets protecteurs (antioxydants, antimutagènes ou antiproliférateurs) des préparations ou extraits. Sur le plan de la biosurveillance humaine JF Narbonne a été associé aux études de biomonitoring effectuées par l'InVS et aux évaluations de l'exposition des populations françaises aux polluants persistants. Dans le cadre de la faculté de médecine et de pharmacie de l'USJ de Beyrouth JF Narbonne a initié une équipe Nutrition/Toxicologie qui réalise des études de biomonitoring sur des populations Libanaises. Les résultats de la première étude de cette nature au Moyen Orient ont commencé à être publiés en 2016 et ont depuis donné lieu à 5 publications internationales et 2 thèses doctorales.

Centres d'intérêts annexes

Les centres d'intérêts connexes sont liés aux activités passées ou actuelles : Musicien d'orchestre comme guitariste chanteur dans les années 60 et 70, pilote de voitures de compétition (finaliste des volants Motul/Nogaro et Total/Albi puis 3 saisons 71-73 de championnat de France de Formule Bleue), moniteur 2^o degrés de plongée subaquatique FFESSM n° 171, Scaphandrier Classe I mention B, Missions océanographiques sous-marines avec l'équipe Cousteau (*Winaretta Singer*) puis avec l'IFREMER (*Roselys 2, L'Europe, Suroît missions profondes soucoupe Cyana*). Participant et organisateur de raids en VTT (Rallye Raid Tunisie 1999-2018), historien amateur (spécialisé sur la 2^o guerre mondiale).

Contacts : *e.mail* : narbonne.jf@gmail.com *GSM* :0608061487, *Adresse personnelle* : 24 rue des Vignes 33320 EYSINES.