

# L'évaluation des risques des pesticides : entre savoir réglementaire et science académique

Par Laurence HUC

Directrice de recherche à l'INRAE

Et Jean-Noël JOUZEL

Directeur de recherche au CNRS

Depuis le milieu du XX<sup>e</sup> siècle, les pesticides constituent une catégorie de produits réglementés, dont la mise sur le marché est soumise à une autorisation administrative reposant sur une évaluation de leur efficacité et de leurs risques pour la santé humaine et l'environnement.

Dans cet article, nous mettons en évidence le décalage pouvant exister entre, d'une part, les lignes directrices qui encadrent l'évaluation réglementaire des risques des pesticides et, d'autre part, l'évolution des données issues de la recherche académique sur ce sujet. Nous montrons cela en nous intéressant aux deux étapes fondamentales de l'évaluation réglementaire des risques que ces produits induisent pour la santé humaine : l'identification et la mesure des dangers, d'une part, et l'estimation des expositions, d'autre part.

Le processus d'évaluation des risques des pesticides a connu une importante formalisation au cours des dernières décennies, en particulier sous l'effet de l'intégration européenne. Au niveau communautaire, les procédures sont fixées par le règlement européen n°1107/2009. Les substances actives sont évaluées par une agence européenne, l'Autorité européenne de sécurité des aliments (European Food Safety Authority, ou Efsa), basée à Parme. Ces substances actives entrent dans la composition de préparations commerciales, qui font l'objet d'une évaluation par les États membres, regroupés en trois régions au sein desquelles l'évaluation est mutualisée. L'ensemble de ce processus est harmonisé par des lignes directrices produites par l'Efsa ou par d'autres instances transnationales, comme l'Organisation pour la coopération et le développement économique (OCDE). Ces textes définissent les critères que doivent remplir les données fournies par les industriels à des fins d'évaluation des risques des pesticides. Cependant, les controverses qui se sont multipliées ces dernières années autour de certaines substances actives et familles de pesticides (glyphosate, chlordécone, SDHI (inhibiteurs de la succinate déshydrogénase), néonicotinoïdes, etc.) contribuent à remettre en question la fiabilité de cette procédure. Comment comprendre qu'un processus de plus en plus formalisé soit pourtant de plus en plus contesté ?

Nous mettons ici en évidence le décalage pouvant exister entre, d'une part, les lignes directrices qui encadrent

l'évaluation réglementaire des risques des pesticides et, d'autre part, l'évolution des données issues de la recherche académique sur ce sujet. Comme le soulignent de nombreux travaux de sciences sociales (Jasanoff, 1990 ; Demortain, 2017), il existe un hiatus permanent entre « savoir réglementaire » et « science académique » dans la procéduralisation de l'évaluation des risques. Le cas des pesticides en offre une illustration particulièrement frappante, comme nous allons le montrer en nous intéressant aux deux étapes fondamentales de l'évaluation réglementaire des risques que ces produits induisent pour la santé humaine : l'identification et la mesure des dangers, d'une part, et l'estimation des expositions, d'autre part.

## Le cas des SDHI et le décalage entre toxicologie réglementaire et toxicologie académique

L'un des points-clés de l'évaluation du danger des substances est l'étude de la cancérogénicité, qui repose sur des expériences conduites essentiellement chez des animaux de laboratoire afin de déterminer si une exposition longue (de 18 mois à 2 ans), à différentes doses de pesticides, induit des tumeurs. Cet effet cancérogène est particulièrement important dans les procédures réglementaires, puisque les produits classés « cancérogènes avérés ou probables » ne sont pas autorisés ou doivent être retirés du marché. Cette règle forte est une forme du principe de précaution. C'est pourquoi le caractère cancérogène

d'un pesticide cristallise des débats et des controverses, dont le glyphosate est l'exemple le plus frappant.

La catégorisation des produits comme cancérigènes est le produit d'une histoire scientifique longue. Rappelons d'abord que le cancer est une maladie multifactorielle, qui conduit à la production de cellules modifiées, caractérisées par un fort niveau de prolifération, grossissant de façon anormale au sein d'un tissu et pouvant aussi migrer vers d'autres organes. Les cellules cancéreuses possèdent des caractéristiques bien précises : elles se multiplient beaucoup, résistent à la mort programmée, ont un métabolisme énergétique modifié, ne répondent plus à des bloqueurs de croissance, échappent au système immunitaire, présentent des mutations dans leur ADN, ont une immortalité répliquative, favorisent l'inflammation, stimulent la formation des vaisseaux sanguins, deviennent invasives et forment des métastases (Hanahan et Weinberg, 2011). Un cancérigène (ou cancérogène) est une substance, un radionucléide ou une radiation qui induit la cancérogenèse, c'est-à-dire le processus de formation de cancers.

L'hypothèse d'un lien entre cancer et environnement est ancienne et est profondément ancrée dans la pensée hygiéniste des XVIII<sup>e</sup> et XIX<sup>e</sup> siècles. Ainsi, en 1775, Percivall Pott a établi le premier cancer professionnel chez les enfants ramoneurs, en Angleterre, du fait de leur exposition aux hydrocarbures contenus dans la suie (Waldron, 1983). Mais les progrès de la biomédecine faits au cours du XX<sup>e</sup> siècle favorisent une interprétation des mécanismes d'une cancérogenèse dominée par la génétique. Dans cette perspective, c'est principalement parce qu'elle peut altérer la structure de certains gènes (propriété de mutagénicité), qu'une substance peut être considérée comme cancérigène. Ainsi, l'orientation prise par la recherche de s'intéresser quasi exclusivement aux causes génétiques des maladies (facteurs intrinsèques du cancer) a créé un territoire d'ignorance sur la part des facteurs extrinsèques, dont le stress chimique, dans la survenue des cancers (Girel, 2017). On rassemble sous le concept « exposome » – construit par analogie avec le terme « génome » – l'ensemble des facteurs extrinsèques (y compris psychiques et sociaux) (Wild, 2005). En donnant un poids plus important au génome qu'à l'exposome, on a fortement ancré le modèle du cancérigène comme « une substance endommageant l'ADN ». La « génotoxicité » est donc devenue le critère dominant quand il s'agit de classer les substances cancérigènes et de réglementer les produits, tels que les pesticides. C'est en particulier de cette manière que l'évaluation réglementaire des risques des pesticides définit la cancérogénicité de ces produits.

Pourtant, de nombreux processus biologiques conduisent au cancer sans s'accompagner d'une altération génétique. En particulier, Otto Warburg, prix Nobel de physiologie-médecine en 1931, considérait que le cancer était une maladie métabolique et que les hydrocarbures étaient cancérigènes de par leur altération du métabolisme (Warburg, 1956). Près de cent ans plus tard, le cas des pesticides SDHI semble cadrer avec ce paradigme alternatif de cancérogenèse. En effet, la succinate déshydrogénase (SDH) est une enzyme située dans les usines énergétiques des

cellules, les mitochondries. Ces dernières produisent de l'énergie à partir des sucres et de l'oxygène. La SDH contribue ainsi à la respiration cellulaire. Quand celle-ci ne fonctionne pas, le succinate s'accumule et engendre des altérations cellulaires, comme des perturbations métaboliques. En modifiant l'activité de certaines enzymes, le succinate entraîne ce que l'on appelle des modifications épigénétiques : il peut indirectement modifier le repliement de l'ADN, et cela sans affecter la séquence de ses bases, donc sans génotoxicité. Les études biologiques et biochimiques chez des malades ayant une SDH partiellement ou totalement bloquée montrent que ces modifications métaboliques et épigénétiques favorisent la cancérogenèse.

Ce savoir, produit dans la sphère académique, ne semble pourtant toujours pas avoir pénétré la sphère réglementaire qui régit les autorisations de mise sur le marché des pesticides. En effet, certains pesticides, les SDHI, font partie de la famille des inhibiteurs de la succinate déshydrogénase. Ils sont vendus pour leur propriété pharmacologique de bloquer la SDH de certains ravageurs, essentiellement de champignons pathogènes (fongicides), mais aussi de certains insectes (insecticides) ou de vers (nématocides). Or, le site de fixation des SDHI sur la SDH se trouve être le même pour de nombreuses espèces, ce qui laisse supposer que ces pesticides pourraient inhiber non seulement la SDH des champignons, des insectes et des vers, mais aussi celle de la plupart des êtres vivants, humains compris (Mawery *et al.*, 1977). Nos premiers résultats soutiennent cette hypothèse (Bénil *et al.*, 2019). De plus, l'examen des dossiers réglementaires montre que sur les douze SDHI autorisés en Europe, huit sont capables d'induire des tumeurs chez les rongeurs. Pourtant, ils ne sont pas classés cancérigènes, ou seulement cancérigènes suspectés, ce qui ne conduit pas à une interdiction de la molécule. Ainsi, ces SDHI, qui sont bel et bien cancérigènes selon des expériences réalisées en laboratoire, sont quand même autorisés.

L'exemple de l'autorisation des SDHI révèle donc un fossé entre les connaissances scientifiques et les preuves réglementaires. D'un côté, les savoirs académiques, notamment en biologie humaine clinique, notifient depuis 1995 un danger cancérigène lié à un blocage de la SDH. D'un autre, comme on l'a mentionné plus haut, l'évaluation réglementaire de l'effet cancérigène des pesticides est essentiellement basée sur la propriété génotoxique d'une substance. Même si les données obtenues chez les rongeurs attestent d'un pouvoir cancérigène, les mécanismes biologiques n'étant pas reconnus par les instances réglementaires ne constituent donc pas des signaux de prudence quant à l'effet potentiel de ces substances sur la santé humaine.

## Expologie réglementaire versus expologie académique : le cas de la mesure de l'exposition professionnelle aux pesticides

L'évaluation des risques des pesticides pour la santé humaine ne s'arrête pas avec l'identification et la mesure

des dangers. Tout un volet des dossiers de demandes d'autorisation de mise sur le marché est consacré à l'estimation au préalable des niveaux d'exposition des populations humaines concernées : travailleurs agricoles, riverains, consommateurs. Pour obtenir l'autorisation de commercialiser leurs produits, les industriels doivent démontrer que ces niveaux d'exposition sont inférieurs aux seuils jugés acceptables sur la base des données toxicologiques.

C'est en ce qui concerne les travailleurs agricoles, de loin la population la plus exposée, que cette exigence est la plus complexe à satisfaire. L'estimation de l'exposition professionnelle aux pesticides a été progressivement codifiée à partir des années 1990 en Europe. Adoptée en 1997, la ligne directrice 97-148 de l'OCDE précise ainsi les règles à suivre pour conduire des opérations de mesure expérimentale des niveaux de contamination des travailleurs effectuant la préparation, le chargement ou l'épandage des produits de traitement. L'ensemble des données produites en respectant ce cadre constituent un corpus sur la base duquel les industriels peuvent construire des extrapolations pour estimer l'exposition des utilisateurs à leurs produits, en fonction du mode d'épandage, du type de culture et de la quantité à l'hectare. Ce corpus permet également d'évaluer la protection individuelle offerte par les vêtements que peuvent porter les utilisateurs de produits pour limiter leur exposition : gants, combinaisons, masques. L'Efsa estime qu'ils abaissent de 85 à 95 % le niveau de contamination des professionnels pour les parties du corps qu'ils couvrent.

Ces vêtements de protection occupent une place stratégique dans le processus d'estimation des expositions mis en œuvre dans le cadre de l'évaluation réglementaire des risques, une estimation préalable à l'autorisation de mise sur le marché des pesticides. La ligne directrice 97-148, ainsi que les documents-guides produits par l'Efsa ou par les agences équivalentes sur d'autres continents, prévoient notamment que seules les données de contamination recueillies sur des sujets ayant utilisé le produit en conformité avec les recommandations de l'étiquette peuvent être retenues dans ce processus. Suivant cette perspective d'« usage contrôlé » (*safe use*), il est possible de commercialiser des pesticides dangereux pour peu que l'industriel parvienne à démontrer que les niveaux d'exposition des travailleurs sont très faibles, dès lors qu'est respecté le port des équipements de protection individuels qu'il préconise.

Au début des années 2000, des épidémiologistes français ont lancé leur propre campagne de mesure de l'exposition des agriculteurs aux pesticides, baptisée Pestexpo (Baldi *et al.*, 2006 ; Lebailly *et al.*, 2009). Ils ont, pour cela, suivi le protocole défini par la ligne directrice 97-148, tout en demandant aux agriculteurs inclus dans l'étude de traiter comme ils en avaient l'habitude, sans leur imposer les mesures d'hygiène prévues sur l'étiquette des produits utilisés. Les résultats de Pestexpo montrent que, dans l'ensemble, les préconisations relatives au port d'équipements de protection sont faiblement respectées. Ils montrent aussi que, dans certaines phases du travail de

traitement, les travailleurs agricoles qui portent une combinaison sont davantage contaminés que ceux qui n'en portent pas, et ce parce que les pesticides peuvent migrer à travers le tissu de la combinaison, s'accumulant et contaminant la peau. Ces données remettent en cause la pertinence du paradigme de l'usage contrôlé des pesticides et d'une estimation réglementaire de l'exposition professionnelle. Ce paradigme tient pour acquis que les utilisateurs du produit respectent les préconisations relatives au port des vêtements de protection et que ces vêtements sont efficaces. Elles ont conduit à l'ouverture d'une réflexion, sous l'accompagnement d'un ergonomiste (Garrigou, 2008), sur les conditions réelles du travail de traitement et sur le caractère fictif de la garantie de protection apportée aux agriculteurs exposés par la procédure d'autorisation de mise sur le marché des pesticides.

Pourtant, plus de quinze ans après la parution des premiers résultats de Pestexpo, ces données ne sont toujours pas prises en compte dans l'évaluation réglementaire des risques des produits considérés, au motif qu'elles ont été acquises sans respecter à la lettre les règles fixées par les documents-guides, en particulier en n'obligeant pas les sujets testés à bien se conformer aux injonctions des étiquettes. L'écart est ici patent entre une expologie réglementaire, dont les conditions de production des données sont étroitement encadrées par une série de lignes directrices, et une expologie universitaire de terrain, actuellement en pleine structuration et qui ne répond pas à une visée d'autorisation administrative et de contrôle des risques, mais de recherche et d'exploration.

## Conclusion

À travers les cas des effets cancérigènes des SDHI et de la mesure des contaminations des agriculteurs exposés aux pesticides, nous avons mis en évidence quelques aspects de l'écart constaté entre l'évaluation réglementaire des risques des pesticides et la littérature académique disponible, tant en termes de mesure des dangers que d'estimation de l'exposition. La persistance de cet écart reste un objet de questionnements. Faut-il y voir le fruit d'une « capture réglementaire » (Stigler, 1971) et de l'influence des firmes de l'agrochimie sur les institutions qui évaluent leurs produits, à la manière de ce qu'ont pu montrer les travaux sur les industriels du tabac (Proctor, 2012) ou de l'énergie (Oreskes et Conway, 2010) ? Dans le cas des SDHI, plusieurs études (Felter *et al.*, 2018 ; Rouquié *et al.*, 2014 ; Tinwell *et al.*, 2014 ; Boobis *et al.*, 2016) montrent que les critères de cancérigénicité sont discutés au sein de sociétés savantes, notamment l'ILSI (International Life Science Institute) qui est fortement financé par les grandes entreprises agrochimiques et agroalimentaires et où se côtoient universitaires et scientifiques académiques, les acteurs du privé et des agences réglementaires (Demortain, 2018 ; Horel, 2018). Dans ce contexte, nous proposons ici une voie d'analyse complémentaire prenant en considération la difficulté que représente l'intégration des données produites sur les fronts de la recherche académique dans des documents guides réglementaires qui sont le produit de négociations transnationales complexes et qui tendent

à figer un état du consensus scientifique pour de nombreuses années. Suivant cette ligne d'analyse, il conviendrait d'ouvrir une réflexion, au sein des espaces institutionnels de l'évaluation des risques des pesticides, sur les moyens d'actualiser en permanence, et non par à-coups, ces lignes directrices, en associant totalement à la démarche les chercheurs en toxicologie, en épidémiologie et en expologie, dont les travaux éclairent d'un jour nouveau les liens entre pesticides et santé humaine. Au-delà de la stratégie de blocage du secteur agricole aux plans politique et économique dans le but d'empêcher l'engagement de la diminution effective de l'usage des pesticides, la recherche interdisciplinaire sur ces produits et leurs enjeux sanitaires, agricoles, politiques et économiques doit permettre aux citoyens et citoyennes et aux personnes en charge de la décision publique de bénéficier d'un meilleur éclairage sur ces problématiques.

## Bibliographie

- BALDI I., LEBAILLY P., JEAN S., ROUGETET L., DULAURENT S. & MARQUET P. (2006), "Pesticide Contamination of Workers in Vineyards in France", *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology* 16 (2), pp. 115-124, <https://doi.org/10.1038/sj.jea.7500443>
- BÉNIT P., KAHN A., CHRETIEN D., BORTOLI S., HUC L., SCHIFF M., GIMENEZ-ROQUEPLO A. P. *et al.* (2019), "Evolutionarily Conserved Susceptibility of the Mitochondrial Respiratory Chain to SDHI Pesticides and Its Consequence on the Impact of SDHIs on Human Cultured Cells", *PLoS ONE* 14 (11), <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224132>
- BOOBIS Alan R., COHEN Samuel M., DELLARCO Vicki L., DOE John E., FENNER-CRISP Penelope A., MORETTO Angelo, PASTOOR Timothy P., SCHOENY Rita S., SEED Jennifer G. & WOLF Douglas C. (2016), "Classification Schemes for Carcinogenicity Based on Hazard-Identification Have Become Outmoded and Serve Neither Science nor Society", *Regulatory Toxicology and Pharmacology (RTP)* 82, December, pp. 158-166, <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2016.10.014>
- DEMORTAIN D. (2018), "Are Scientists Agents of Corporate Power on Public Policy? Corporations and the Use of Science for Diffuse Lobbying Strategies", *ResearchGate*, [https://www.researchgate.net/publication/333567036\\_Are\\_scientists\\_agents\\_of\\_corporate\\_power\\_on\\_public\\_policy\\_Corporations\\_and\\_the\\_use\\_of\\_science\\_for\\_diffuse\\_lobbying\\_strategies](https://www.researchgate.net/publication/333567036_Are_scientists_agents_of_corporate_power_on_public_policy_Corporations_and_the_use_of_science_for_diffuse_lobbying_strategies)
- FELTER Susan P., FOREMAN Jennifer E., BOOBIS Alan R., CORTON J. Christopher, DOI Adriana M., FLOWERS Lynn, GOODMAN Jay *et al.* (2018), "Human Relevance of Rodent Liver Tumors: Key Insights from a Toxicology Forum Workshop on Nongenotoxic Modes of Action", *Regulatory Toxicology and Pharmacology (RTP)* 92, february 1-7, <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2017.11.003>
- GARRIGOU A., BALDI I. & DUBUC P. (2008), *Apports de l'ergotoxicologie à l'évaluation de l'efficacité réelle des EPI : de l'analyse de la contamination au processus collectif d'alerte. Pistes*, vol. 10, n°1, janvier, <http://www.pistes.uqam.ca/v10n1/articles/v10n1a1.htm>
- GIREL M. (2017), « Science et territoires de l'ignorance », Librairie Quae, <https://www.quae.com/produit/1416/9782759225934/science-et-territoires-de-l-ignorance>
- HANAHAN D. & WEINBERG R. A. (2011), "Hallmarks of Cancer: The next Generation", *Cell* 144 (5), pp. 646-674, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- HOREL S. (2018), *Lobbytomie*, Paris, La Découverte.
- LEBAILLY P., BOUCHART V., BALDI I., LECLUSE Y., HEUTTE N., GISLARD A. & MALAS J.-P. (2009), "Exposure to Pesticides in Open-Field Farming in France", *The Annals of Occupational Hygiene* 53 (1), pp. 69-81, <https://doi.org/10.1093/annhyg/men072>
- MOWERY P. C., STEENKAMP D. J., ACKRELL A. C., SINGER T. P. & WHITE G. A. (1977), "Inhibition of Mammalian Succinate Dehydrogenase by Carboxins", *Archives of Biochemistry and Biophysics* 178 (2), pp. 495-506, [https://doi.org/10.1016/0003-9861\(77\)90220-x](https://doi.org/10.1016/0003-9861(77)90220-x)
- ORESQUES N. & CONWAY E. (2010), *Merchants of doubts*, London, Bloomsbury.
- PROCTOR R. N. (2012), *Golden Holocaust*, <https://www.ucpress.edu/book/9780520270169/golden-holocaust>
- ROUQUIÉ D., TINWELL H., BLANCK O., SCHORSCH F., GETER D., WASON S. & BARS R. (2014), "Thyroid tumor formation in the male mouse induced by fluopyram is mediated by activation of hepatic CAR/PXR nuclear receptors", *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 70 (3), pp. 673-680, <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2014.10.003>
- STIGLER G. J. (1971), "The Theory of Economic Regulation", *The Bell Journal of Economics and Management Science* 2 (1), pp. 3-21, <https://doi.org/10.2307/3003160>
- TINWELL H., ROUQUIÉ D., SCHORSCH F., GETER D., WASON S. & BARS R. (2014), "Liver tumor formation in female rat induced by fluopyram is mediated by CAR/PXR nuclear receptor activation", *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 70 (3), pp. 648-658, <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2014.09.011>
- WALDRON H. A. (1983), "A brief history of scrotal cancer", *British Journal of Industrial Medicine* 40 (4), pp. 390-401.
- WARBURG O. (1956), "On Respiratory Impairment in Cancer Cells", *Science (New York, N.Y.)* 124 (3215), pp. 269-270.
- WILD C. Paul. (2005), "Complementing the Genome with an 'Exposome': The Outstanding Challenge of Environmental Exposure Measurement in Molecular Epidemiology", *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, A Publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology 14 (8), pp. 1847-1850, <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-05-0456>