

**« Une passion : Connaître,
Une ambition : Transmettre »**

Les causes scientifiques et réglementaires des divergences entre expertise sanitaire et recherche

Philippe STOOP

Membre Correspondant,

Section 9

De nombreuses controverses

- Toxicité du glyphosate (Roudup) :
 - Avis du CIRC (Centre de Recherche) en contradiction apparente avec celui des agences d'évaluation (EFSA, ANSES, ECHA, EPA,...)
- Fongicides SDHI :
 - Produits sans risques particuliers, ou scandale sanitaire futur?
- Nitrites dans la charcuterie :
 - Cancérogènes, ou pas ?
- A chaque fois, des questions soulevées par la **recherche**, alors que ces produits ont été autorisés par les **agences sanitaires**

Recherche et évaluation des risques sanitaires : mêmes données, regards différents

➔ Les données du problème :

- Données réglementaires fournies par les industriels
- Données de recherche

➔ Retour sur deux notions de base, et leurs conséquences en évaluation des risques

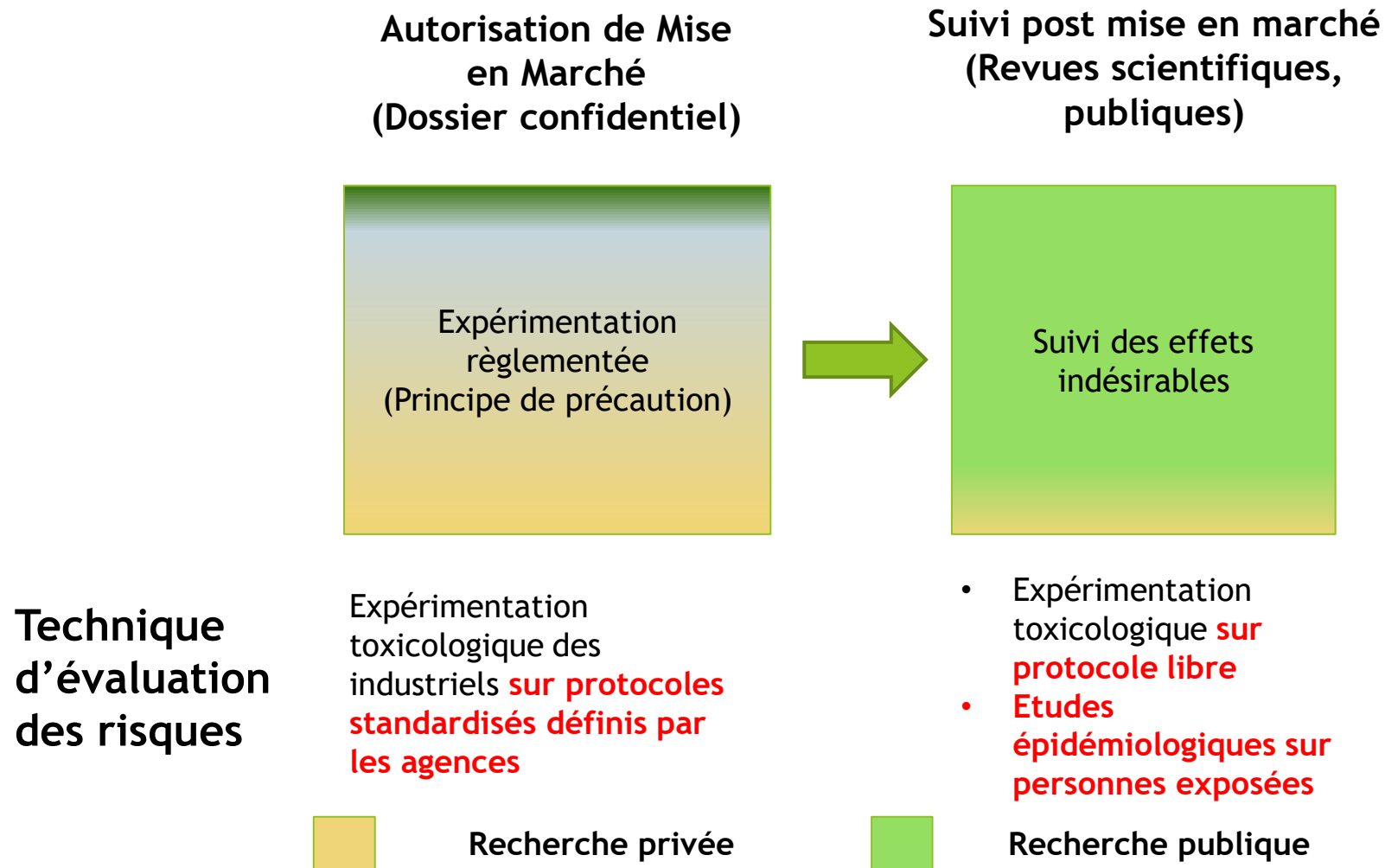
- Risques statistiques de 1ère et 2ème espèce
- Danger et Risque

➔ Les sources de controverses

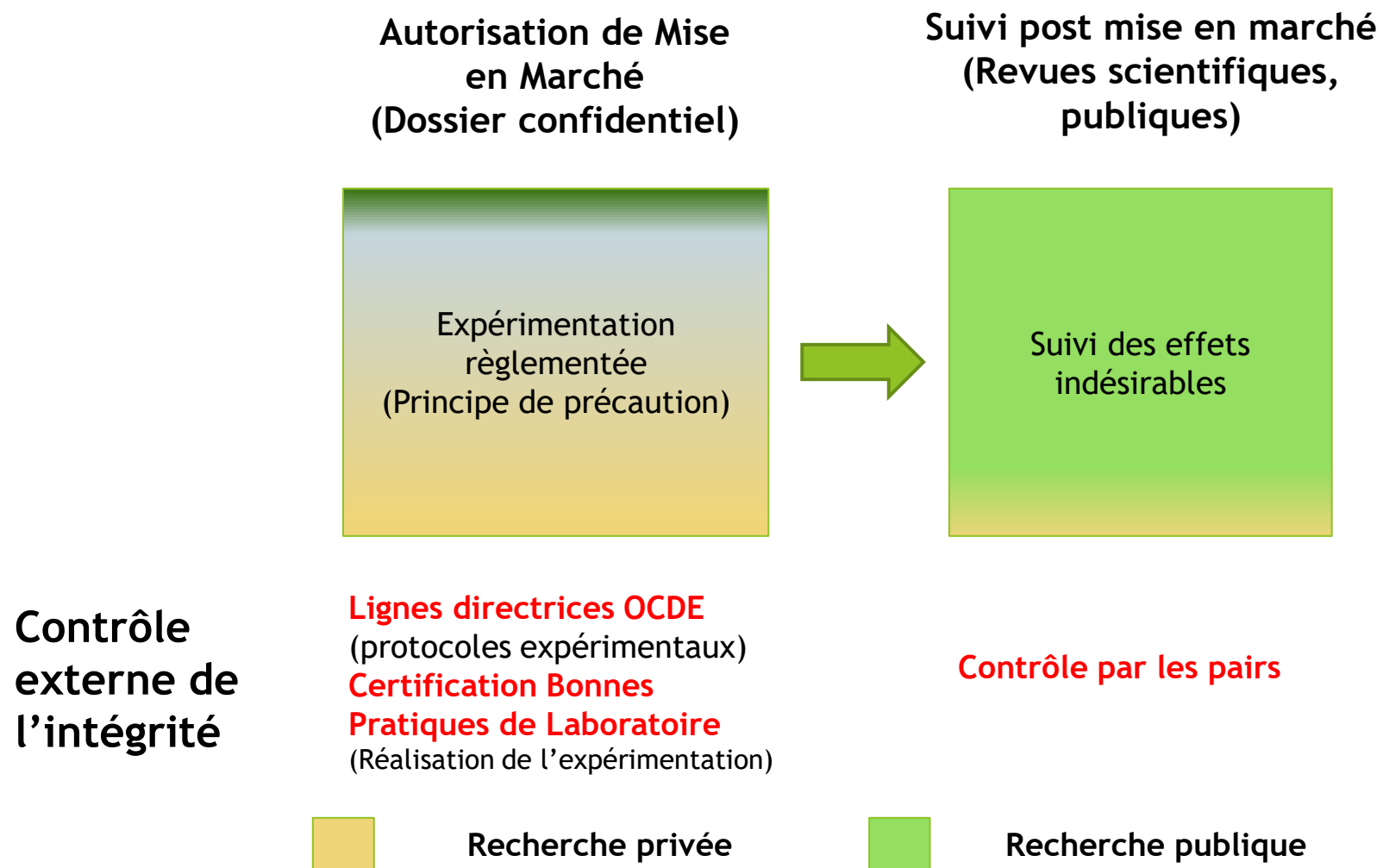
- Les tests multiples, ou le paradoxe de l’“astrologue statisticien”
- Les paradoxes de la réglementation

➔ Conclusion

Le parcours scientifique des produits règlementés



Le parcours scientifique des produits règlementés



Retour sur deux notions de base, Et leurs conséquences en expertise sanitaire

- ⊕ Les risques de 1^{ère} et 2^{ème} espèce α et β :
 - ⊕ Risque de 1^{ère} espèce α :
Attribuer à un produit un effet sanitaire qu'il n'a pas réellement (Faux Positif)
 - ⊕ Risque de 2^{ème} espèce β :
Ne pas détecter un effet sanitaire qui existe réellement (Faux négatif)
- ⊕ A effectif étudié égal, les deux risques sont antagonistes
- ⊕ Le risque à réduire en priorité dépend du but de l'expérimentation :
 - ⊕ Pour l'expérimentation d'homologation (**principe de précaution**), minimiser le risque β
 - ⊕ Pour la recherche, minimiser le risque α

Le paradoxe de l' « Astrologue statisticien » (problème des test multiples)

- ➡ Dans les publications scientifiques, on considère un résultat comme statistiquement significatif si son risque de 1^{ère} espèce est inférieur à 5%.
- ➡ Il en résulte qu'en moyenne 1 résultat significatif sur 20 est susceptible d'être un **“faux positif”**
- ➡ Dans une expérimentation complexe, on obtient **nécessairement** des résultats significatifs, **même si le produit testé est inoffensif**
- ➡ La question n'est alors plus de savoir si on a des résultats significatifs, mais si on a **un excès de résultats significatifs** par rapport au risque de 1^{ère} espèce
 - ➡ plus de 5% de résultats significatifs
 - ➡ plus de 1% de résultats hautement significatifs

Vu dans la presse

➡ Service de presse INSERM :

« association » entre exposition
et troubles du comportement,
causalité pas évoquée explicitement



Vu dans la presse

➡ Dans la presse :

Lien de causalité

(au conditionnel pour les plus prudents)



Le paradoxe de l' « Astrologue statisticien » (problème des test multiples)

➡ Exemple d'une publication sur l'effet des perturbateurs endocriniens sur les troubles du comportement des jeunes garçons :

- ➡ Association **significative** entre exposition prénatale à 3 produits et troubles du comportement
- ➡ 13 produits étudiés, croisés avec 7 indicateurs du comportement, soit 91 combinaisons :
- ➡ 5,22% de résultats significatifs à 5%, 9,89% de résultats significatifs à 10% :
mêmes résultats qu'avec le signe astrologique
- ➡ Probabilité critique après test FDR : 0,42 : confirme que les résultats "significatifs" ont 42% de chances d'être dus au risque de 1^{ère} espèce (et donc 58% de chances d'être "vraiment significatifs")

➡ Une publication intéressante pour la recherche...

- ➡ ... mais qui ne deviendrait alarmante en évaluation des risques que si elle était confirmée (ce qui n'est pas le cas à ce jour)

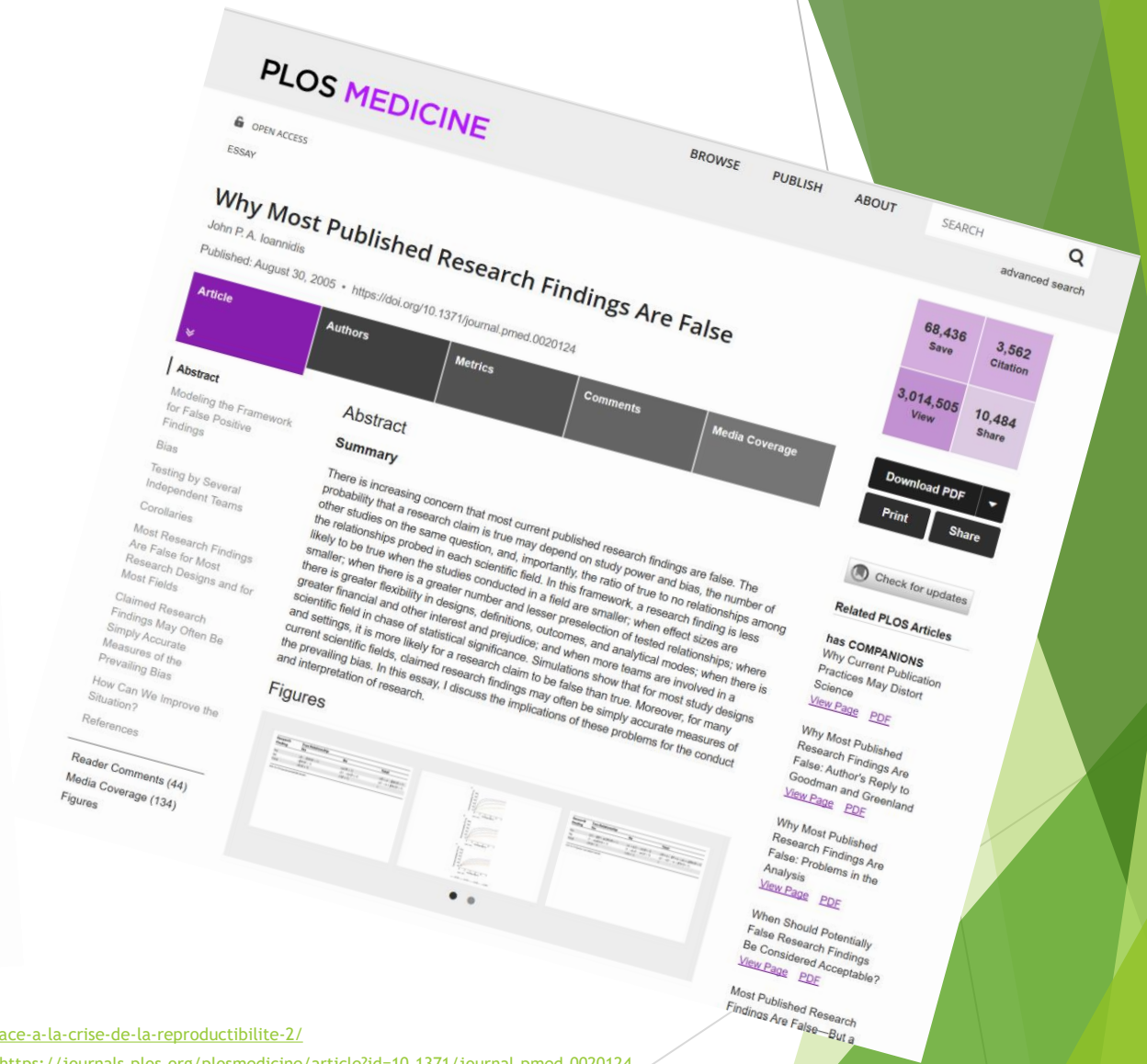
La crise de reproductibilité de la recherche

- ➡ Tentatives de replications systématiques de publications scientifiques :
% de résultats confirmés < 50%



<https://www.ouvrirelascience.fr/repenser-la-robustesse-et-la-fiabilite-en-recherche-les-chercheurs-face-a-la-crise-de-la-reproductibilite-2/>

<https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.0020124>



Le paradoxe de l' « Astrologue statisticien » (problème des test multiples)

⊕ Le problème de la confirmation des résultats incertains :

- ⊕ La seule façon vraiment sûre de confirmer un résultat à significativité incertaine : retrouver EXACTEMENT le même résultat sur un jeu de données indépendant du premier
 - ⊕ En pratique, cette replication est rarement réalisée (par la recherche)
 - ⊕ Pour que le résultat incertain puisse être confirmé (ou infirmé), il faut qu'il ait été publié
- ⊕ **La publication que nous venons de citer est légitime, mais ne peut être utilisée seule dans une évaluation de risque.**

Retour sur deux notions de base, Et leurs conséquences en expertise sanitaire

➔ Recherche et homologation : techniques proches, objectifs différents

	Type d'expérimentation	
	Homologation	Recherche
Protocoles	Simple et standardisés	Complexes et adaptés à chaque expérience
Risque à minimiser	2 ^{ème} espèce	1 ^{ère} espèce
Traitement des résultats incertains	Répéter expérience	Nouveau protocole pour lever les incertitudes laissées par l'expérience originale

Retour sur deux notions de base, Et leurs conséquences en expertise sanitaire

⊕ Danger :

- ⊕ Propriété intrinsèque des produits, des équipements, des procédés...pouvant entraîner un dommage

⊕ Risque :

- ⊕ Exposition d'une cible (salarié, entreprise, environnement y compris la population...) à un danger.

Le risque est caractérisé par la combinaison de la probabilité d'occurrence d'un événement redouté (accident) et de la gravité de ses conséquences.

- ⊕ **Sauf exceptions, le principe de précaution est basé sur l'absence de risque, et non l'absence de danger (Balance bénéfice/risque)**



Météorites :

Danger

+++++

Risque

ε

<http://www.inrs.fr/demarche/risques-industriels/definition-risque-industriel.html>

Danger / Risque : Conséquences sur processus d'autorisation des pesticides

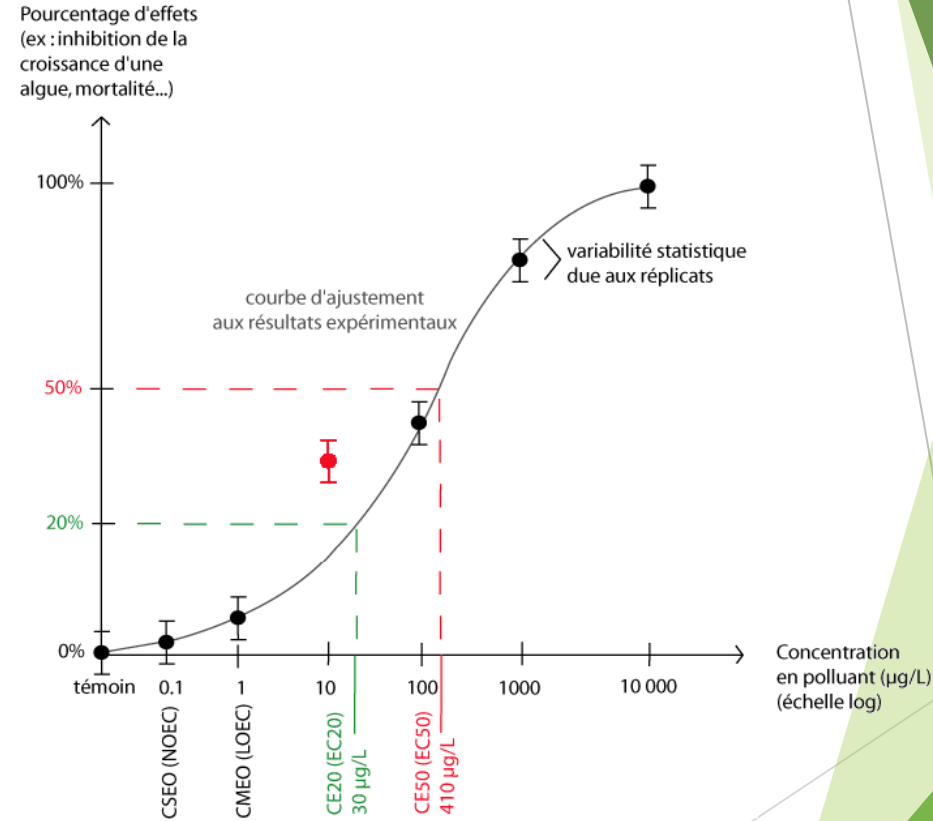
➔ Conséquences sur le niveau de preuve attendu :

➔ Identification du danger :

quelques résultats **isolés**, quelle que soit l'exposition, suffisent pour montrer un danger, pas de contrôle de leur cohérence

➔ Evaluation d'un risque :

suppose l'établissement d'une relation entre la dose d'exposition et l'effet, donc de nombreuses expérimentations, dont on peut vérifier la cohérence



<https://www.usinenouvelle.com/article/avis-d-expert-les-impasses-d-une-reglementation-des-perturbateurs-endocriniens-basee-sur-le-danger.N539619>

Les paradoxes de la réglementation

- ➔ Règle générale : autorisation basée sur l'absence de risque, et non de danger
 - ➔ Notion de balance bénéfice/risque
- ➔ Depuis 2011 (règlement CE 1107/2009), un pesticide ne peut être autorisé s'il est classé cancérogène probable ou perturbateur endocrinien probable (en terme de danger, quel que soit le risque)
- ➔ Une décision raisonnable, mais dont les conséquences réglementaires n'ont pas été tirées

Définition du danger :

Des critères très souples...

- ⊕ **Critères de définition pour des « preuves suffisantes de cancérogénicité » en expérimentation animale (Règlement CE no 1272/2008) :**
 - « un lien de causalité est établi... dans (a) au moins **deux espèces animales** ou (b) au moins **deux études indépendantes sur une espèce**...[ou] une incidence accrue de tumeurs chez les deux sexes d'une même espèce dans une étude correctement réalisée, **de préférence** selon les bonnes pratiques de laboratoire.»
- ⊕ **Lien de causalité :**
 - « **liaison significative (à 5%)** entre exposition à l'agent étudié et une incidence accrue des néoplasmes malins ou d'une combinaison donnée de néoplasmes bénins et de néoplasmes malins »
- ⊕ **Des critères très souples, sans conséquences dans une réglementation basée sur le risque, mais aberrants (et non révisés) dans une réglementation basée sur le danger.**

Définition du danger : Des critères très souples...

⊕ Pour un produit inoffensif :

- La probabilité de trouver par erreur un effet cancérigène dans une étude est de 5% (=1/20)
- Avec 40 études (ou 40 tests statistiques différents, dans un nombre plus faible d'études), il devient très probable d'avoir 2 études indépendantes montrant une liaison significative à 5% (« un lien de causalité ») : problème des tests multiples

⊕ Appliquées sans discernement, les lignes directrices officielles conduisent inévitablement à « trouver » un danger pour tout produit très étudié

⊕ « Zone grise » de décision pour les agences sanitaires

Conclusions

Recherche et évaluation des risques : deux approches différentes, toutes deux légitimes

- ➔ Il est normal que les revues scientifiques acceptent des publications de recherche qui restent à confirmer
- ➔ Il est normal que les agences sanitaires rejettent certaines de ces publications, si elles ne sont pas conformes à leurs critères de qualité (qui sont différents de ceux de la recherche)



Pour en savoir plus : Webinaire AAF du 13 mai 2020

Présentation :

https://www.academie-agriculture.fr/system/files_force/seances-colloques/20200513presentation1.pdf?download=1

Vidéo :

<https://youtu.be/iXn2oQ99vYE>

Philippe STOOP

Membre Correspondant
Section 9

 ACADÉMIE
d'AGRICULTURE
de FRANCE
AGRICULTURE ■ ALIMENTATION ■ ENVIRONNEMENT