

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

Evaluation des risques sanitaires et environnementaux : Pourquoi tant de controverses?

Philippe STOOP

Membre Correspondant,

Section 9

Pourquoi tant de controverses?

☛ Toxicité du glyphosate (Roudup) :

- ☛ Avis du CIRC en contradiction apparente avec celui des agences d'évaluation (EFSA, ANSES, ECHA, EPA,...)

☛ Définition réglementaire des perturbateurs endocriniens

- ☛ Difficulté de trouver un consensus sur la définition des perturbateurs endocriniens en droit européen : Lobbying ou difficulté scientifique réelle?

☛ Des polémiques incompréhensibles pour le grand public, qui alimentent le discrédit des agences sanitaires

Pourquoi tant de controverses ?

🌾 Des raisons médiatiques :

- 🌾 Goût des medias et réseaux sociaux pour le sensationnel et la polémique
- 🌾 Discrédit des « élites » et de l'entreprise

🌾 Des raisons scientifico-médiatiques :

- 🌾 Prise de parole croissante de chercheurs en opposition avec les agences d'évaluation

Mais aussi de vraies raisons scientifiques...

Evaluation des risques sanitaires et environnementaux : Pourquoi tant de controverses?

- ⊕ Les données du problème
- ⊕ Retour sur deux notions de base, et leurs conséquences en expertise sanitaire
 - ⊕ Risques de 1^{ère} et 2^{ème} espèce
 - ⊕ Danger et Risque
- ⊕ Les sources scientifiques de controverses
 - ⊕ Le paradoxe de l’“astrologue statisticien”
 - ⊕ La “cacophonie de la recherche”
 - ⊕ Les paradoxes de la réglementation
- ⊕ Quelques propositions pour apaiser les débats

Le parcours scientifique des produits réglementés

R&D

Mise en
marché

Suivi post mise en
marché



Acteurs

Privés
(Entreprise, sous-
traitants)

Agences publiques d'évaluation
(définition des protocoles
expérimentaux)
Entreprises privées (réalisation
de l'expérimentation)

Recherche Publique
(Elaboration des
protocoles et réalisation
de l'expérimentation ou
de l'enquête)

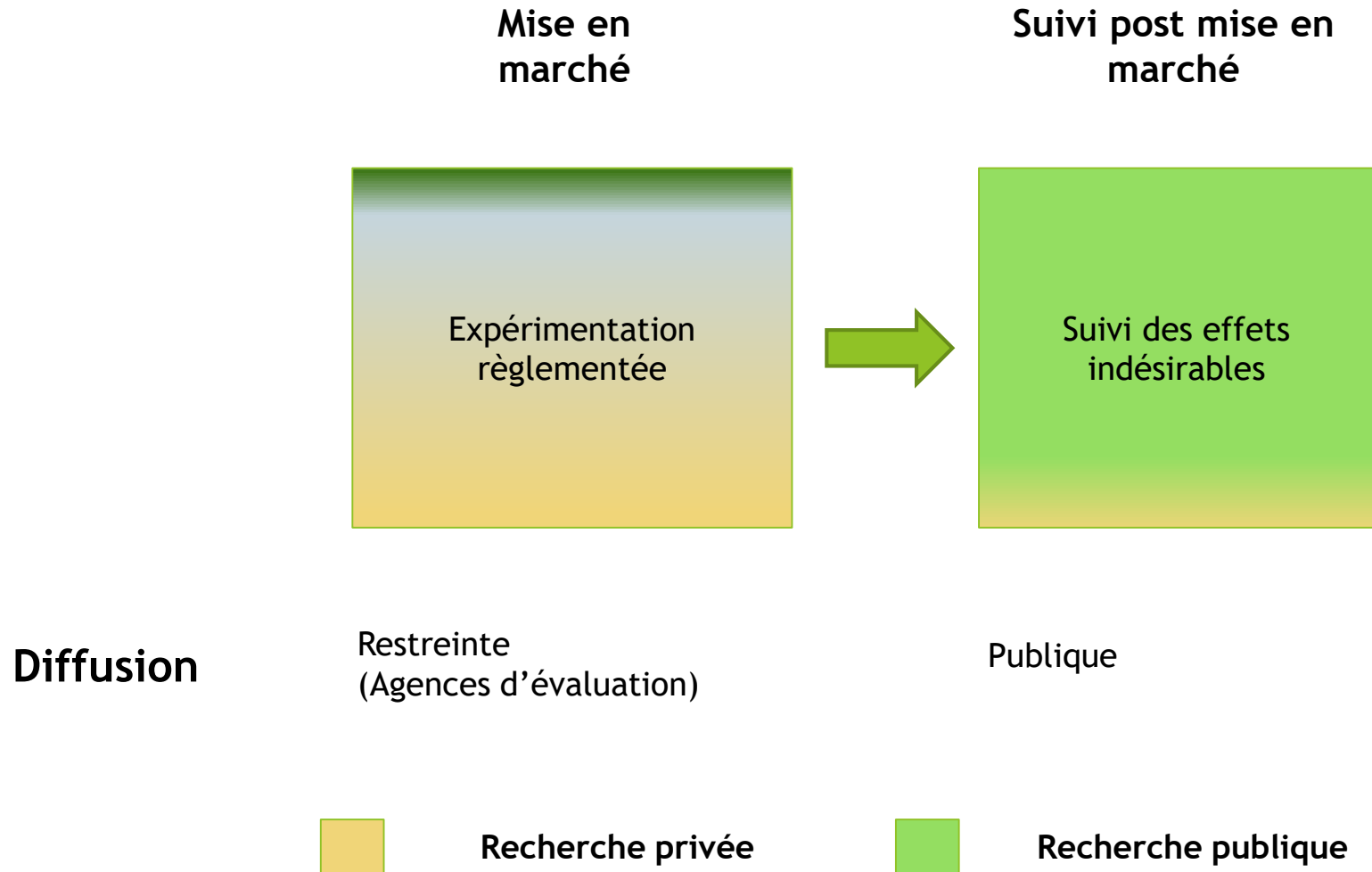


Recherche privée

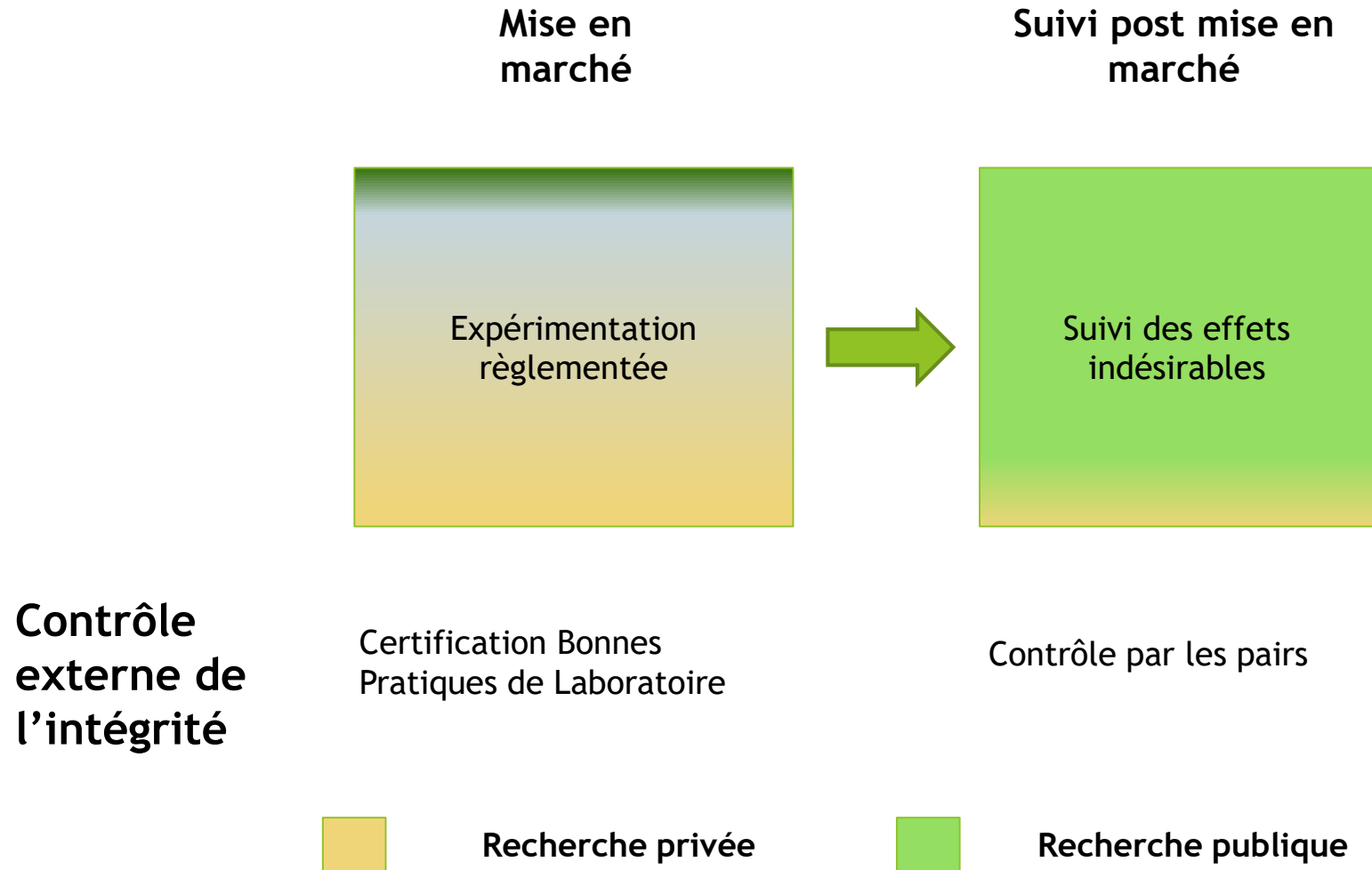


Recherche publique

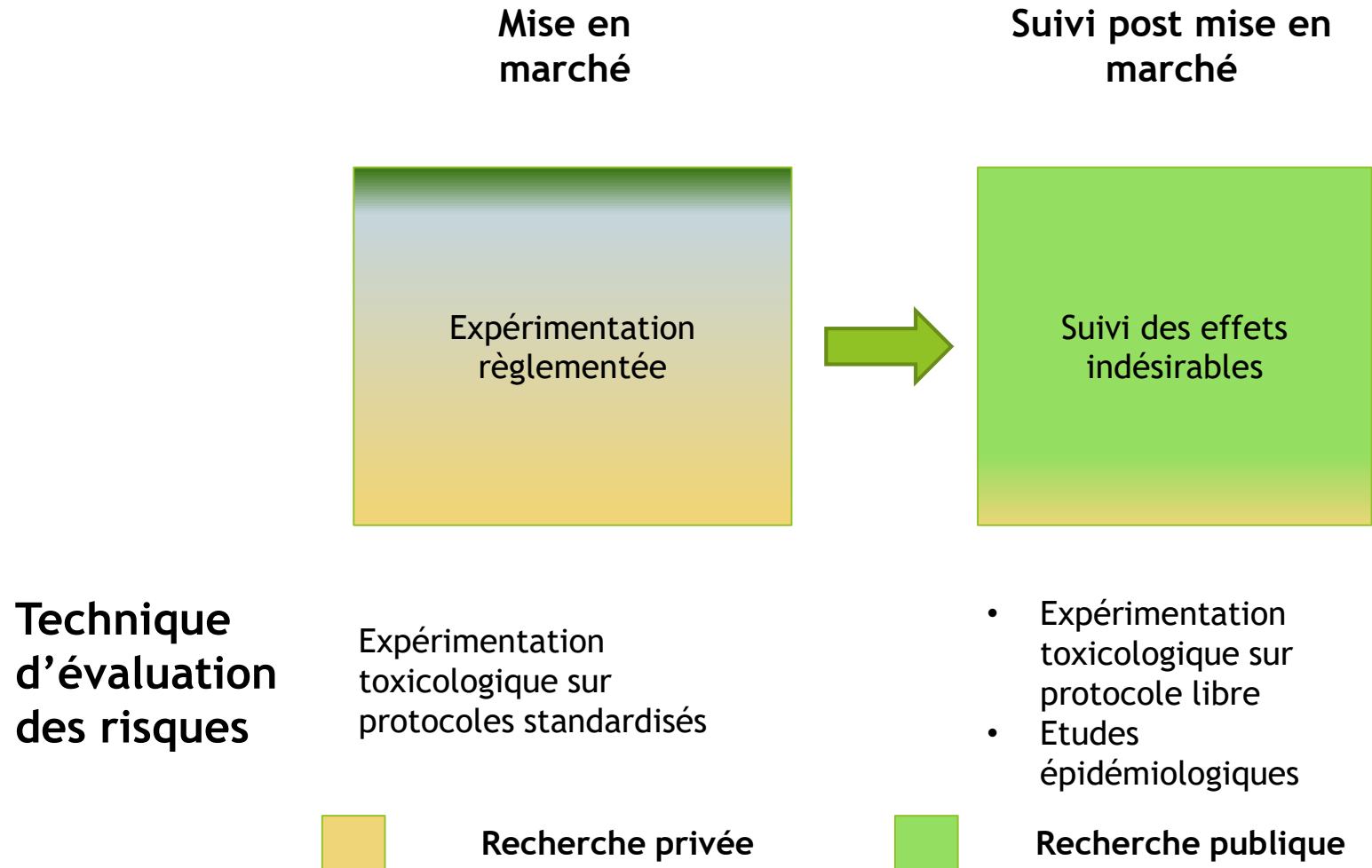
Le parcours scientifique des produits réglementés



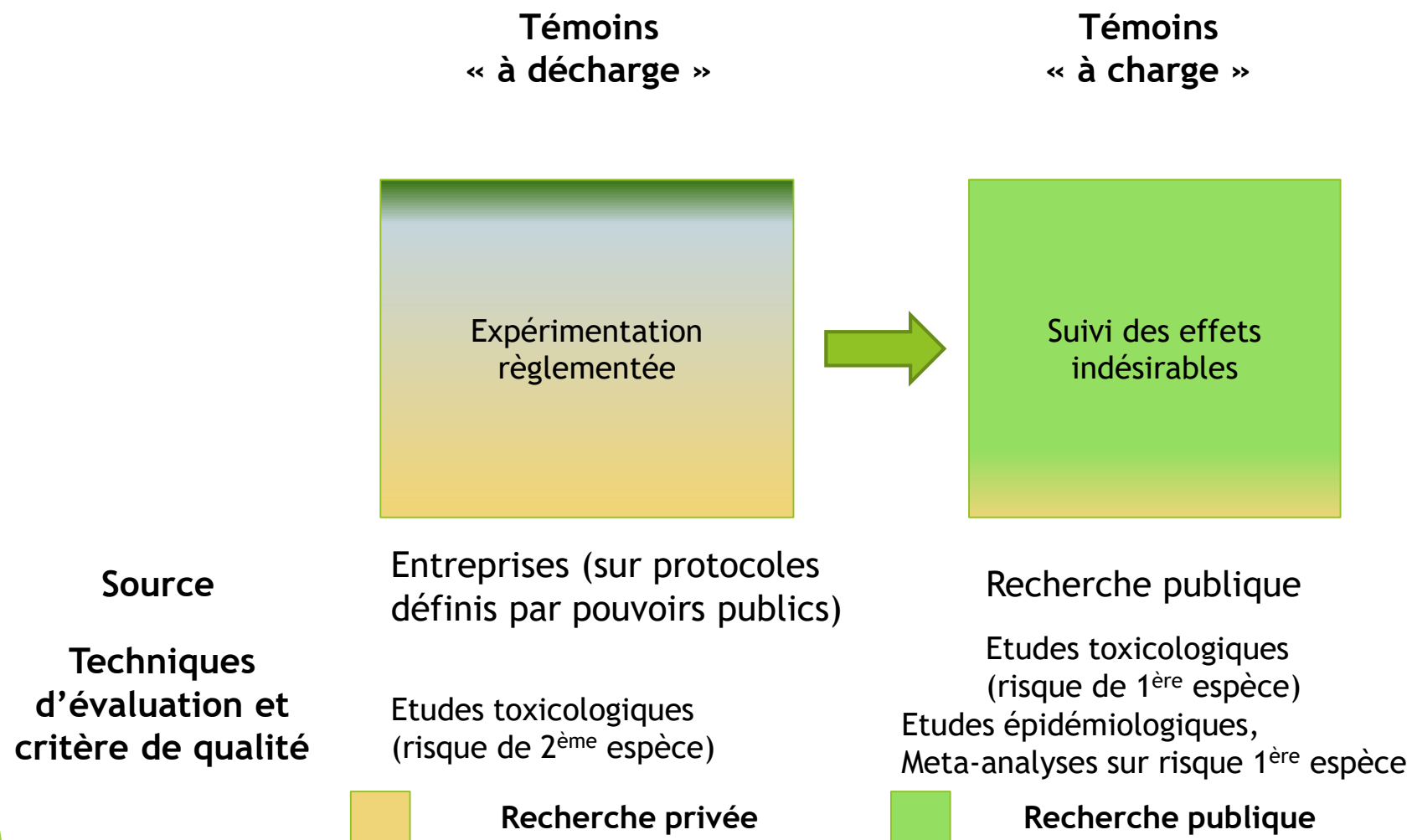
Le parcours scientifique des produits règlementés



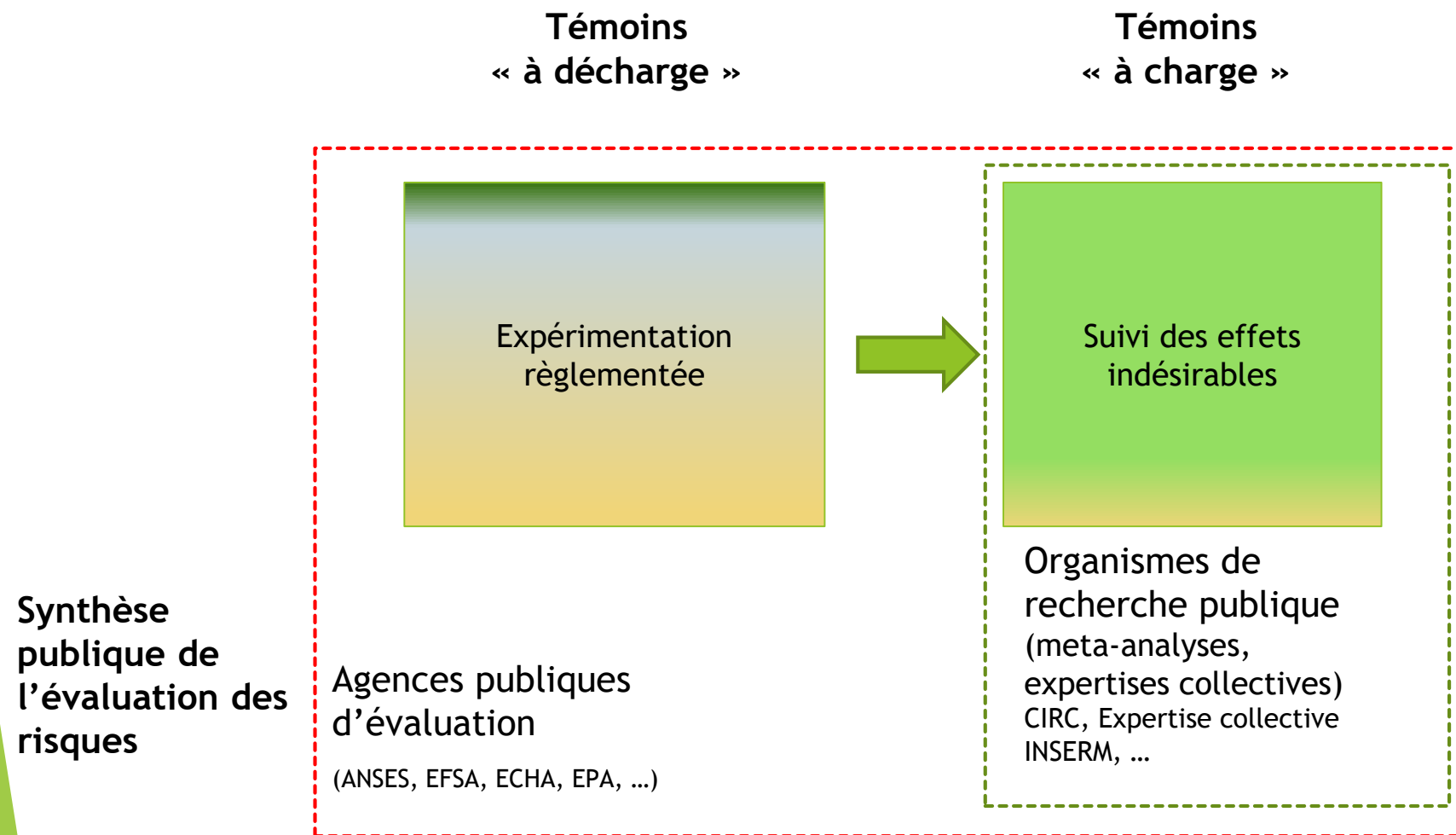
Le parcours scientifique des produits réglementés



Evaluation des risques : une synthèse asymétrique



Evaluation des risques : une synthèse asymétrique



Evaluation des risques sanitaires et environnementaux : Pourquoi tant de controverses?

- ⊕ Les données du problème
- ⊕ Retour sur deux notions de base, et leurs conséquences en expertise sanitaire
 - ⊕ Risques de 1^{ère} et 2^{ème} espèce
 - ⊕ Danger et Risque
- ⊕ Les sources scientifiques de controverses
 - ⊕ Le paradoxe de l’“astrologue statisticien”
 - ⊕ La “cacophonie de la recherche”
 - ⊕ Les paradoxes de la réglementation
- ⊕ Quelques propositions pour apaiser les débats

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
 - ⊕ Risque de 2^{ème} espèce β :
Ne pas détecter un effet qui existe réellement
- ⊕ A effectif étudié égal, les deux risques sont antagonistes
- ⊕ Le risque à réduire en priorité dépend du but de l'expérimentation :
 - ⊕ Pour la recherche, minimiser le risque α
 - ⊕ Pour l'expérimentation d'homologation, minimiser le risque β

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.



Météorites :

Danger	Risque
+++++	ε

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

Danger / Risque :

Conséquences sur processus d'autorisation des pesticides

- ⊕ Vision “classique” : réglementation basée sur le risque
 - ⊕ Relation croissante entre l'exposition au produit et la probabilité d'une occurrence d'un dommage : $\text{risque} = \text{danger} * \text{exposition}$
 - ⊕ détermination de l'exposition en dessous de laquelle on n'observe plus d'effet (à court et long terme)
 - ⊕ Détermination de l'exposition potentielle des utilisateurs, des consommateurs et des organismes non cible
 - ⊕ Produit autorisé si et seulement si l'exposition des organismes non cibles ne peut être atteinte en condition d'usage normal
- ⊕ Ce processus suppose une relation **uniformément croissante** et **facilement identifiable** entre l'exposition et les effets du produit

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 liaison « dose d'exposition*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>

Evaluation des risques sanitaires et environnementaux : Pourquoi tant de controverses?

- ⊕ Les données du problème
- ⊕ Retour sur deux notions de base, et leurs conséquences en expertise sanitaire
 - ⊕ Danger et Risque
 - ⊕ Risques de 1^{ère} et 2^{ème} espèce
- ⊕ Les sources scientifiques de controverses
 - ⊕ Le paradoxe de l’“astrologue statisticien”
 - ⊕ La “cacophonie de la recherche”
 - ⊕ Les paradoxes de la réglementation
- ⊕ Quelques propositions pour apaiser les débats

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

- ⊕ Un astrologue veut démontrer l'existence d'un lien entre signe astrologique et cancer : quelle probabilité $P_{5\%}$ pour qu'il obtienne un résultat statistiquement significatif ($\alpha = 5\%$)?
- ⊕ Hypothèse 1 : les personnes de signe Cancer ont une incidence de cancer (toutes localités confondues) plus élevée que celles des autres signes astrologiques
 - ⊕ Un seul test statistique réalisé : $P_{5\%} = 5\%$

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

- ⊕ Un astrologue veut démontrer l'existence d'un lien entre signe astrologique et cancer : quelle probabilité $P_{5\%}$ pour qu'il obtienne un résultat statistiquement significatif ($\alpha = 5\%$)?

Type de cancer	USA	
	OR	p
Lèvres-cavité buccale	0.92	0.78
Poumon	0.89	0.71
Estomac	1.05	0.88
Foie	0.69	0.23
Rein	1.06	0.85
Prostate	1.07	0.82
Vessie	0.53	0.04
Colon	1.53	0.17
Cerveau	1.19	0.58
Lymphome de Hogdkin	0.81	0.49
Lymphome non hodgkinien	0.41	< 0.01
Testicule	0.62	0.13
Thyroïde	1.03	0.93
Pancreas	1.45	0.24
Melanome	1.53	0.18

- ⊕ Hypothèse 2 :

Même étude, en distinguant 15

localisations de cancer :

$$P_{5\%} = 1 - 0,95^{15} = 53,7\%$$

OR : Odds Ratio
 p : Probabilité critique

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

⊕ Un astrologue veut démontrer l'existence d'un lien entre signe astrologique et cancer : quelle probabilité $P_{5\%}$ pour qu'il obtienne un résultat statistiquement significatif ($\alpha = 5\%$)?

⊕ Hypothèse 3 : hypothèse 2, étendue à tous les signes astrologiques, soit $12 \times 15 = 180$ couples signe astrologique * type de cancer

$$P_{5\%} = 1 - 0,95^{180} = 99,99\% \quad P_{1\%} = 1 - 0,99^{168} = 83,62\%$$

Résultat le plus probable :

- 8 à 10 OR significativement différents de 1
- 1 ou 2 OR hautement significatifs

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

- ⊕ Dans une expérimentation complexe, on obtient **nécessairement** des résultats significatifs, **même si le produit testé est inoffensif**
- ⊕ La question n'est 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

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

- ➔ Comment reconnaître un résultat “vraiment” significatif?
- ➔ 1ère méthode : un peu de bon sens !

Personnes de signe astrologique Cancer

Type de cancer	France		USA		Chine		Brésil		Moyenne	
	OR	<i>p</i>	OR	<i>p</i>	OR	<i>p</i>	OR	<i>p</i>	OR	<i>p</i>
Lèvres-cavité buccale	1.21	0.65	2.18	0.02	1.12	0.73	0.92	0.78	1.40	0.06
Poumon	0.84	0.69	2.25	0.01	1.26	0.49	0.89	0.71	1.35	0.09
Estomac	1.59	0.28	0.72	0.29	1.16	0.66	1.05	0.88	1.07	0.69
Foie	0.82	0.65	1.11	0.74	0.69	0.28	0.69	0.23	0.73	0.06
Rein	1.60	0.28	0.74	0.33	1.10	0.79	1.06	0.85	0.95	0.76
Prostate	1.19	0.69	0.62	0.13	0.86	0.64	1.07	0.82	0.98	0.90
Vessie	1.11	0.81	0.36	< 0.01	1.05	0.89	0.53	0.04	0.70	0.07
Colon	0.82	0.65	1.96	0.04	1.45	0.27	1.53	0.17	1.26	0.19
Cerveau	0.97	0.95	1.06	0.86	1.13	0.72	1.19	0.58	1.03	0.87
Lymphome de Hogdkin	0.84	0.67	0.82	0.53	0.53	0.07	0.81	0.49	0.79	0.16
Lymphome non hodgkinien	1.07	0.88	0.48	0.02	0.93	0.83	0.41	< 0.01	0.74	0.08
Testicule	1.92	0.14	0.98	0.95	0.68	0.26	0.62	0.13	0.90	0.55
Thyroïde	0.52	0.15	1.58	0.16	0.52	0.06	1.03	0.93	1.00	0.99
Pancreas	0.66	0.36	1.24	0.50	0.76	0.42	1.45	0.24	1.02	0.92
Melanome	1.06	0.89	2.02	0.03	0.60	0.13	1.53	0.18	1.27	0.18

Interprétation astrologique :
 -des corrélations significatives
 observées dans 2 des pays étudiés
 - en moyenne, des effets significatifs à 10%
 pour 5 types de cancers

OR : Odds Ratio *p* : Probabilité critique

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

- ➔ Comment reconnaître un résultat “vraiment” significatif?
- ➔ 1ère méthode : un peu de bon sens !

Personnes de signe astrologique Cancer

Type de cancer	France		USA		Chine		Brésil		Moyenne	
	OR	p	OR	p	OR	p	OR	p	OR	p
Lèvres-cavité buccale	1.21	0.65	2.18	0.02	1.12	0.73	0.92	0.78	1.40	0.06
Poumon	0.84	0.69	2.25	0.01	1.26	0.49	0.89	0.71	1.35	0.09
Estomac	1.59	0.28	0.72	0.29	1.16	0.66	1.05	0.88	1.07	0.69
Foie	0.82	0.65	1.11	0.74	0.69	0.28	0.69	0.23	0.73	0.06
Rein	1.60	0.28	0.74	0.33	1.10	0.79	1.06	0.85	0.95	0.76
Prostate	1.19	0.69	0.62	0.13	0.86	0.64	1.07	0.82	0.98	0.90
Vessie	1.11	0.81	0.36	< 0.01	1.05	0.89	0.53	0.04	0.70	0.07
Colon	0.82	0.65	1.96	0.04	1.45	0.27	1.53	0.17	1.26	0.19
Cerveau	0.97	0.95	1.06	0.86	1.13	0.72	1.19	0.58	1.03	0.87
Lymphome de Hogdkin	0.84	0.67	0.82	0.53	0.53	0.07	0.81	0.49	0.79	0.16
Lymphome non hodgkinien	1.07	0.88	0.48	0.02	0.93	0.83	0.41	< 0.01	0.74	0.08
Testicule	1.92	0.14	0.98	0.95	0.68	0.26	0.62	0.13	0.90	0.55
Thyroïde	0.52	0.15	1.58	0.16	0.52	0.06	1.03	0.93	1.00	0.99
Pancreas	0.66	0.36	1.24	0.50	0.76	0.42	1.45	0.24	1.02	0.92
Melanome	1.06	0.89	2.02	0.03	0.60	0.13	1.53	0.18	1.27	0.18

Interprétation statistique :

- un excès de résultats significatifs à 5%, mais aucun au seuil de 10%
- distribution symétrique des résultats
- aucune cohérence entre les pays

=> Aucune démonstration d'un effet du signe astrologique

OR : Odds Ratio p : Probabilité critique

<http://www.forumphyto.fr/2016/04/01/pours-sourire-et-sinstruire-statisticien-epidemiologiste-astrologue-quel-scientifique-etes-vous/>

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

- ➔ Comment reconnaître un résultat “vraiment” significatif?
- ➔ 1ère méthode : un peu de bon sens !

Présence de pesticides dans les maisons	Risque de lymphome non-hodgkinien									
	Detroit		Iowa		Los Angeles		Seattle		Moyenne	
	OR	<i>p</i>	OR	<i>p</i>	OR	<i>p</i>	OR	<i>p</i>	OR	<i>p</i>
α-chlordane	1.21	0.65	2.18	0.02	1.12	0.73	0.92	0.78	1.40	0.06
γ-chlordane	0.84	0.69	2.25	0.01	1.26	0.49	0.89	0.71	1.35	0.09
Carbaryl	1.59	0.28	0.72	0.29	1.16	0.66	1.05	0.88	1.07	0.69
Chlorpyrifos	0.82	0.65	1.11	0.74	0.69	0.28	0.69	0.23	0.73	0.06
cis-permethrin	1.60	0.28	0.74	0.33	1.10	0.79	1.06	0.85	0.95	0.76
trans-permethrin	1.19	0.69	0.62	0.13	0.86	0.64	1.07	0.82	0.98	0.90
2,4-D	1.11	0.81	0.36	< 0.01	1.05	0.89	0.53	0.04	0.70	0.07
DDE	0.82	0.65	1.96	0.04	1.45	0.27	1.53	0.17	1.26	0.19
DDT	0.97	0.95	1.06	0.86	1.13	0.72	1.19	0.58	1.03	0.87
Diazinon	0.84	0.67	0.82	0.53	0.53	0.07	0.81	0.49	0.79	0.16
Dicamba	1.07	0.88	0.48	0.02	0.93	0.83	0.41	< 0.01	0.74	0.08
Methoxychlor	1.92	0.14	0.98	0.95	0.68	0.26	0.62	0.13	0.90	0.55
o-phenylphenol	0.52	0.15	1.58	0.16	0.52	0.06	1.03	0.93	1.00	0.99
Pentachlorophenol	0.66	0.36	1.24	0.50	0.76	0.42	1.45	0.24	1.02	0.92
Propoxur	1.06	0.89	2.02	0.03	0.60	0.13	1.53	0.18	1.27	0.18

Interprétation toxicologique :

-Des données exploitées dans deux publications successives, dans de revues à comité de lecture (Impact Factor :13)

OR : Odds Ratio
p : Probabilité critique

http://www.forumphyto.fr/2016/05/19/la-peche-aux-alphas-niveau-2-cours-de-perfectionnement/#_ftn2

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

- ⊕ Comment reconnaître un résultat “vraiment” significatif?
- ⊕ 2ème méthode : tests statistiques complémentaires :
 - ⊕ Test de Bonferroni
 - ⊕ Procédures FDR (False Discovery Rate)
- ⊕ Des tests rarement pratiqués... et encore plus rarement exploités!

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

- ⊕ Exemple d'une publication récente sur l'effet des perturbateurs endocriniens sur les troubles du comportement des jeunes garçons :
 - ⊕ 13 perturbateurs endocriniens étudiés, croisés avec 7 indicateurs du comportement :
 - ⊕ 5,22% de résultats significatifs à 5%, 9,89% de résultats significatifs à 10%
 - ⊕ Probabilité critique après test FDR : 0,42 : confirme que les résultats “significatifs” sont en fait dûs au risque de 1^{ère} espèce
- ⊕ Conclusions des auteurs (dans l'article et dans l'abstract) :
“Several phenol and phthalate biomarkers were associated with increased scores on the SDQ subscales at 3and/ or5y.”

<http://www.forumphyto.fr/2017/10/10/perturbateurs-endocriniens-une-etude-hautement-significative-des-troubles-du-comportement-des-chercheurs/>

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

- ⊕ Dans une expérimentation complexe, on obtient **nécessairement** des résultats significatifs, **même si le produit testé est inoffensif**
- ⊕ La question n'est plus de savoir si on a des résultats significatifs, mais si on a **un excès de résultats significatifs** par rapport au risque de 1ère espèce
 - ⊕ plus de 5% de résultats significatifs
 - ⊕ plus de 1% de résultats hautement significatifs
- ⊕ 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

Evaluation des risques sanitaires et environnementaux : Pourquoi tant de controverses?

- ⊕ Les données du problème
- ⊕ Retour sur deux notions de base, et leurs conséquences en expertise sanitaire
 - ⊕ Danger et Risque
 - ⊕ Risques de 1^{ère} et 2^{ème} espèce
- ⊕ Les sources scientifiques de controverses
 - ⊕ Le paradoxe de l’“astrologue statisticien”
 - ⊕ La “cacophonie de la recherche”
 - ⊕ Les paradoxes de la réglementation
- ⊕ Quelques propositions pour apaiser les débats

La « cacophonie de la recherche »

➔ 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

La « cacophonie » de la recherche

Un exemple parmi d'autres :

M Pollutions

PLANÈTE POLLUTIONS

ARTICLE SÉLECTIONNÉ DANS LA MATHALE DU 15/05/2017 > Découvrir l'application

Diesel : 38 000 décès dans le monde seraient dus, en 2015, au dépassement des normes

Un article publié dans la revue « Nature » révèle que la moitié des voitures sur la planète dépassent les limites réglementaires d'émissions d'oxydes d'azote.

LE MONDE | 15.05.2017 à 17h44 • Mis à jour le 16.05.2017 à 09h00

Par Stéphane Mandard

Abonnez-vous à partir de 1 € Partager (2 488) Tweeter



PM 2,5 et Nox :
38 000 morts/an dans le monde...

M Pollutions

PLANÈTE POLLUTIONS

La pollution de l'air cause 48 000 morts en France

Une étude estime que la pollution aux particules fines provoque 48 000 morts prématurées par an en France.

LE MONDE | 21.05.2016 à 07h07 • Mis à jour le 26.01.2017 à 09h19

Abonnez-vous à partir de 1 € Partager (342) Tweeter



La pollution de l'air due aux particules fines est responsable de 48 000 morts.

... dont 48 000 en France
pour les PM 2,5 seules !

La « cacophonie » de la recherche

🌾 Incidence des tumeurs du cerveau dans la cohorte Agrican, comparaison entre utilisateurs et non utilisateurs de pesticides

Date de parution	Type de tumeurs	Méthode	Résultat	Remarque
11/07/2017	Malignes	Incidences standardisées	Excès de 118% chez les utilisateurs de pesticides, non significatif	Intervalle de confiance très élevé pour les non-utilisateurs de pesticides (2 cas observés seulement)
24/07/2017	Malignes+Bénignes	Modèle de Cox	Excès significatif de 96% chez les utilisateurs de pesticides	Pas d'analyse de sensibilité sur l'incertitude des incidences
	Malignes+Bénignes	Incidences brutes	Aucune différence	Non publié, mais calcul facile à faire à partir de la publication du 24/07

🌾 Des résultats apparemment contradictoires dans deux publications :

- 🌾 Sur la même cohorte
- 🌾 Parues à deux semaines d'intervalle
- 🌾 Avec 4 auteurs communs...

<http://www.forumphyto.fr/wp-content/uploads/2017/07/1707AgricanTumeursCerveauArticleComplet.pdf>

<http://www.forumphyto.fr/2017/12/18/tumeurs-du-cerveau-dans-la-cohorte-agrican-le-mystere-reste-entier/>

L'approche « alphacentrique » de la recherche

- ⊕ Une conséquence des mécanismes de la recherche et de son évaluation :
 - ⊕ Priorité aux résultats significatifs (risque α faible)
 - ⊕ Manque d'intérêt pour les résultats non significatifs
 - ⊕ Aucune incitation à répliquer les résultats incertains
 - ⊕ Accumulation de résultats significatifs non confirmés, sur des protocoles difficilement comparables
 - ⊕ Méta-analyses :
 - ⊕ visent toujours à regrouper les résultats pour réduire α , jamais pour réduire β

Evaluation des risques sanitaires et environnementaux : Pourquoi tant de controverses ? - 30 mai 2018

- ⊕ Les données du problème
- ⊕ Retour sur deux notions de base, et leurs conséquences en expertise sanitaire
 - ⊕ Danger et Risque
 - ⊕ Risques de 1^{ère} et 2^{ème} espèce
- ⊕ **Les sources scientifiques de controverses**
 - ⊕ Le paradoxe de l’“astrologue statisticien”
 - ⊕ La “cacophonie de la recherche”
 - ⊕ Les paradoxes de la réglementation européenne
- ⊕ Quelques propositions pour apaiser les débats

Les paradoxes de la réglementation européenne

- ⊕ Une réglementation basée sur le danger et non plus sur le risque :
 - ⊕ Le raisonnement « classique » basé sur le risque est critiqué pour deux raisons :
 - ⊕ Pour les perturbateurs endocriniens : résultats scientifiques en faveur d'un effet dose non monotone
 - ⊕ Pour les produits cancérigènes : difficulté et délai important pour la mise en évidence des effets cancérigènes chez l'homme
- ⊕ Depuis 2011 (règlement CE 1107/2009), un pesticide ne peut être autorisé s'il est classé cancérigène 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

- ❶ Pour un produit inoffensif :
 - ❶ La probabilité de trouver par erreur un effet cancérigène dans une étude est de 5% (=1/20)
 - ❶ 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
- ❶ Appliquées sans discernement, les lignes directrices officielles conduisent inévitablement à « trouver » un danger pour tout produit très étudié (cf polémique sur le glyphosate)

Les paradoxes de la réglementation européenne

⊕ Réglementation basée sur le danger :

- ⊕ Incompatible avec une analyse Risque/Bénéfice
- ⊕ Inapplicable à de nombreux secteurs (pharmacie, transports,...)
- ⊕ Suppose implicitement une utilité sociale nulle ou faible du secteur auquel on l'applique : devrait susciter un débat public (pourquoi pesticides, et non cosmétiques?)

Evaluation des risques sanitaires et environnementaux : Pourquoi tant de controverses ? - 30 mai 2018

- ⊕ Les données du problème
- ⊕ Retour sur deux notions de base, et leurs conséquences en expertise sanitaire
 - ⊕ Danger et Risque
 - ⊕ Risques de 1^{ère} et 2^{ème} espèce
- ⊕ Les sources scientifiques de controverses
 - ⊕ Le paradoxe de l’“astrologue statisticien”
 - ⊕ La “cacophonie de la recherche”
 - ⊕ Les paradoxes de la réglementation européenne
- ⊕ Quelques propositions pour apaiser les débats

Rappel

- ⊕ Principe de précaution : n'autoriser la mise en marché que des produits ayant montré leur innocuité
- ⊕ Traduction statistique de l'innocuité : absence de différence significative entre population exposée et population témoin
- ⊕ Le fondement de l'expertise sanitaire : garantir le faible risque β de ces résultats non significatifs
- ⊕ Une démarche à laquelle les chercheurs sont :
 - ⊕ Peu familiarisés
 - ⊕ Dissuadés par les mécanismes d'évaluation de la recherche

Pourquoi tant de controverses ?

🌾 Les raisons scientifiques :

🌾 Biais α/β :

- 🌾 chercheurs sensibilisés au risque de 1^{ère} espèce, agences au risque de 2^{ème} espèce

🌾 Manque de méthodes statistiques reconnues :

- 🌾 Pour contrôler l'effet « multiple testing »
- 🌾 Pour méta-analyse du risque de 2^{ème} espèce

🌾 « Cacophonie de la recherche »

- 🌾 Pas de coordination entre labos
- 🌾 Pas de reproduction des publications à confirmer
- 🌾 (Pas d'équivalent des postulats de Koch pour l'épidémiologie)

<http://www.forumphyto.fr/2016/10/04/peche-aux-alphas-contre-chasse-aux-petits-betas-pourquoi-lanalyse-des-risques-environnementaux-ne-devrait-pas-etre-seulement-un-travail-de-chercheurs/>

Quelles solutions possibles ?

🌾 Recherche publique :

- 🌾 Définir des « postulats de Koch » de l'épidémiologie
- 🌾 Définir des recommandations pour l'intégrité scientifique des protocoles expérimentaux

🌾 Recherche privée :

- 🌾 « Déclassifier » les données toxicologiques et écotoxicologiques des dossiers d'AMM, dans un délai raisonnable après la mise en marché.

Quelles solutions possibles ?

🌾 Agences d'évaluation :

- 🌾 Effort pédagogique et engagement médiatique
- 🌾 Commande d'expérimentations de confirmation des résultats de la recherche publique (par autosaisine, ou sur demande des parties prenantes)
- 🌾 Définir des méthodes statistiques de référence pour :
 - 🌾 Évaluation de l'effet «tests multiples» (moins restrictifs que test de Bonferroni)
 - 🌾 Méta-analyse sur le risque de 2^{ème} espèce
- 🌾 Définir des règles de consensus sur l'évaluation du danger (et non plus du risque)
- 🌾 (Quantifier le poids de la preuve en fonction des dispositifs (études prospectives vs études cas-témoin))

Conclusion

- ❁ Il est normal que l'avis des agences sanitaires diffère fréquemment de celui des chercheurs
- ❁ La crédibilité des agences est indispensable pour une application du principe de précaution :
 - ❁ Nécessité d'un effort de communication et de pédagogie des agences
 - ❁ Attention aux évolutions réglementaires mal réfléchies qui conduisent à des impasses juridico-scientifiques
 - ❁ Besoin de pouvoirs supplémentaires pour les agences, afin de requérir des compléments d'études sur les publications scientifiques posant question



Questions ?

Philippe STOOP

Membre Correspondant
Section 9

 ACADÉMIE
d'AGRICULTURE
de FRANCE
AGRICULTURE ■ ALIMENTATION ■ ENVIRONNEMENT