

Approche transdisciplinaire pour un état des lieux et une réforme en profondeur de l'expertise réglementaire dans le domaine de la toxicologie et de la sécurité environnementales

Joël Spiroux de Vendômois¹, Jean-Paul Bourdineaud², Arnaud Apoteker¹, Nicolas Defarge^{1,3}, Emilie Gaillard^{1,4}, Corinne Lepage¹, Jacques Testart^{1,5}, Christian Vélot^{1,5,6}

¹ Comité de recherche et d'information indépendantes sur le génie génétique (CRIIGEN), 42 rue de Lisbonne, 75008 Paris, France

² Université de Bordeaux, CNRS, UMR 5234, Laboratoire de microbiologie fondamentale et de pathogénicité, Institut européen de chimie et de biologie, Bordeaux, France

³ Institut fédéral suisse de technologie, Institut de biologie intégrative IBZ, Universitätstrasse 16, CH-8092 Zurich, Suisse

⁴ Université de Caen-Basse Normandie, Esplanade de la Paix, 14000 Caen

⁵ Sciences Citoyennes, 38 rue Saint Sabin 75011 Paris

⁶ Laboratoire VEAC, Université Paris-Saclay, Faculté des sciences, Bâtiment 350, avenue Jean Perrin, 91405 Orsay, France — Pôle Risques MRSH-CNRS, EA2608, Université de Caen, Esplanade de la Paix, 14032 Caen, France

Correspondance à :

Christian Vélot

Laboratoire VEAC, Université Paris-Saclay, Faculté des sciences, Bâti. 350 – Rdc

Avenue Jean Perrin, 91405 Orsay, France

Téléphone : (33) 1 69 15 82 95 – Fax : (33) 1 69 15 61 43

Courriel : christian.velot@universite-paris-saclay.fr

ORCID : 0000-0002-6272-7200

Résumé

Les scandales sanitaires et environnementaux répétés, la perte de biodiversité et la récente explosion des maladies chroniques nous rappellent sans cesse l'incapacité des autorités publiques et des organismes d'évaluation des risques à protéger la santé et l'environnement. Après avoir passé en revue les principales lacunes de notre système d'évaluation des produits chimiques et des nouvelles technologies, et appuyés par quelques exemples concrets, nous élaborons un certain nombre de propositions visant à réformer à la fois les organismes d'évaluation des risques et les processus d'évaluation. Nous proposons notamment la mise en place d'une structure indépendante, une Haute Autorité de l'Expertise, supervisant, au niveau européen ou au niveau national, l'ensemble des agences d'évaluation, et assurant la transparence, la méthodologie et la déontologie de l'expertise. En plus de modifier les protocoles d'évaluation, tant dans leur nature que dans leur contenu, notamment pour les adapter aux polluants actuels tels que les perturbateurs endocriniens, nous proposons une réforme des processus d'expertise fondée sur la transparence, la contradiction et une plus grande démocratie, incluant une étroite collaboration entre les parties institutionnelles et scientifiques et une implication de l'ensemble de la société civile. Toutes les propositions que nous faisons sont inspirées par la volonté de prévenir, par des mécanismes appropriés, les conséquences humaines, sanitaires, écologiques, mais aussi économiques des choix technologiques contemporains.

Mots-clés

Évaluation réglementaire ; Pesticides ; Perturbateur endocrinien ; Conflit d'intérêts ; Haute Autorité d'expertise ; Déontologie

I. INTRODUCTION

L'état de santé de la population a nettement diminué au cours des dernières décennies avec surtout une explosion de maladies chroniques, en particulier l'obésité, le diabète de type II, les maladies cardiovasculaires, les cancers, les troubles neuro-développementaux, les malformations néonatales [1-4]. Une augmentation aussi spectaculaire de la prévalence de ces maladies ne peut s'expliquer ni par des facteurs génétiques ni par des origines infectieuses. En effet, aucune loi de Mendel ne peut rendre compte de cette augmentation considérable du nombre de patients sur un si petit nombre de générations. De plus, il est clair qu'aucune infection ne peut être incriminée dans la plupart des cas identifiés.

Pour comprendre ce phénomène, il faut remonter dans le temps. Au XIXe siècle, la principale cause de mortalité et de morbidité était la propagation des maladies infectieuses, car nous avions peu de connaissances et de moyens pour lutter contre les bactéries et les virus, et les méthodes de diagnostic n'étaient pas très efficaces. Les grandes épidémies (peste, choléra, variole, syphilis, rage, tuberculose), mais aussi les maladies infectieuses dans le domaine spécifique des soins périnataux, ont été responsables d'une mortalité importante. En outre, ces infections ont été favorisées par une diminution de la défense immunitaire pour une partie importante de la population, en raison de la malnutrition.

Au début du XXe siècle, deux grandes révolutions ont eu lieu : l'introduction de l'hygiène bactérienne grâce à Louis Pasteur et la découverte de la pénicilline en 1928 par Alexandre Flemming, ainsi que des sulfamides en 1935 par Gerhard Domagk, qui a conduit au développement des antibiotiques. Parallèlement à ces découvertes majeures, le progrès technique a conduit à des avancées significatives dans les méthodes de diagnostic et d'examen, ainsi que dans les traitements chirurgicaux. Cela a entraîné une augmentation de l'espérance de vie et une diminution de la morbidité (du moins dans les pays dits « pays développés »), qui se sont poursuivies régulièrement jusqu'aux années 1990.

Depuis le milieu des années 1990 - début des années 2000, cette tendance s'est inversée, avec un ralentissement de la croissance de l'espérance de vie dans l'Union européenne et dans d'autres pays à revenu élevé de l'OCDE [5], une diminution de l'espérance de vie en bonne santé en Europe [6] et en France [7] et même une baisse récente de l'espérance de vie dans les pays à revenu élevé, en particulier le Royaume-Uni et les États-Unis, entre 2014 et 2015 [8]. Cette situation récente aux États-Unis est conforme aux projections pour le XXIe siècle faites précédemment [9].

Dans le même temps, la prédominance des maladies chroniques en tant que principales contributrices à la mortalité mondiale totale a émergé [10], avec surtout une explosion de cancers [11-15] et des maladies cardiovasculaires [16]. Les cas de cancer ont augmenté de 33 % entre 2005 et 2015 [17]. En 2015, le cancer a causé plus de 8,7 millions de décès dans le monde et a été la deuxième cause de décès derrière les maladies cardiovasculaires [18]. Cette période a également été caractérisée par l'augmentation d'autres maladies

chroniques, telles que le diabète de type 2 et l'obésité qui contribuent grandement à l'incidence croissante du cancer [19], des troubles neurodégénératifs [20] ou des anomalies de différenciation sexuelle et de développement [21-23].

De nombreuses études ont mis en évidence le lien entre ces maladies et les facteurs environnementaux, y compris l'exposition à des produits chimiques tels que les bisphénols [24, 25], le plomb [26], les pesticides [27, 28], l'amiante [29], les dioxines [30], les phtalates [31] et d'autres perturbateurs endocriniens [32-42].

Le même constat a d'abord été fait pour la faune où de nombreux animaux ont montré des anomalies génitales et de reproduction liées à l'exposition aux perturbateurs endocriniens et autres xénobiotiques qui s'accumulent dans les écosystèmes et les organismes, conduisant au déclin de certaines espèces [43-51].

Bien que les causes environnementales soient toujours multifactorielles, il est clair que les xénobiotiques ayant des propriétés de perturbation endocrinienne, y compris de nombreux pesticides et autres polluants, ont joué — et jouent encore — un rôle important dans l'expansion des maladies chroniques humaines et le déclin de la biodiversité animale.

Pourquoi ces substances sont-elles si facilement et massivement autorisées à la commercialisation malgré leur dangerosité ? C'est la question à laquelle nous nous proposons d'essayer de répondre ici, tout en envisageant des solutions concrètes pour surmonter cette lacune.

II. DIAGNOSTIC

II.1. L'évaluation réglementaire est-elle en mesure de protéger la santé et l'environnement ?

De toute évidence, les organismes d'évaluation réglementaire à la fois au niveau national (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, ANSES pour la France) et au niveau européen (Autorité Européenne de Sécurité des Aliments, AESA) ne protègent pas suffisamment la santé des citoyens et l'environnement. Les grands scandales sanitaires et environnementaux des dernières années (Distilbene [diéthylstilbestrol], Mediator [benfluorex], amiante, polychlorobiphényles [PCB], bisphénol A [BPA], chlordécone, néonicotinoïdes, encéphalopathie spongiforme bovine, catastrophes nucléaires...) ne font que démontrer ce fait établi, et contribuent sans aucun doute à l'énorme fossé qui s'est creusé entre les citoyens et les agences d'évaluation des risques, ces dernières inspirant parfois plus la défiance que la confiance. Les causes d'une telle situation sont multiples, et parfois indirectes et contextuelles. Nous allons en énumérer et tenter d'en analyser les principales à travers quelques exemples concrets.

II.1.1. La toxicologie réglementaire est-elle adaptée à la plupart des polluants, en particulier aux perturbateurs endocriniens ?

De nombreux xénobiotiques et autres polluants, en particulier les perturbateurs endocriniens (PE), ont des propriétés qui leur permettent d'échapper aux écrans de toxicologie réglementaire (TR).

- Les PE n'ont pas les mêmes effets selon le sexe [24, 25, 31, 38], tandis que la TR considère qu'une disparité des effets entre les rats mâles et femelles est due à la variabilité naturelle des rats et non à la molécule testée.
- Les effets des PE ne sont pas toujours proportionnels à la dose testée [52-54], tandis que la TR prédit que la réponse effet-dose doit être monotone.
- Les PE n'ont pas les mêmes effets selon la période d'exposition, le développement embryonnaire et fœtal étant la période de la plus grande susceptibilité [55, 56]. Cependant, le plus souvent, la TR consiste soit en des tests toxicologiques aigus qui durent trois mois chez des rats adultes, soit en des tests toxicologiques chroniques effectués pendant deux ans (vie entière des rats), mais rarement des tests sur des rates en gestation avec analyse de la progéniture.
- Les PE peuvent avoir des effets transgénérationnels, sur plusieurs générations, sans que ces dernières aient été exposées à ces polluants [57, 58], mais la TR ne prévoit pas d'analyses transgénérationnelles.
- La plupart des PE sont des mélanges, tels que des formulations commerciales de pesticides, comprenant un principe actif et des co-formulants. Alors que la plupart des formulations commerciales sont plus toxiques que l'ingrédient actif déclaré [59, 60], seul ce dernier est évalué dans le contexte de la TR. En outre, certains surfactants se sont avérés être plus toxiques que l'ingrédient actif lui-même, comme c'est le cas pour le POEA et l'alkyl-polyglucoside dans les formulations du Roundup [61].

II.1.2. Les valeurs limites d'exposition sont-elles suffisamment protectrices ?

Les normes de référence promulguées ou les doses hebdomadaires tolérables provisoires (DHTP), ainsi que les doses journalières admissibles (DJA) ne sont pas toujours les plus protectrices. Tout d'abord, la DJA n'a de sens que pour les molécules d'une durée de vie très courte (moins de 24 heures). En effet, pour les molécules stables (et donc bio-accumulables), telles que les PE, la dose admise le jour J s'ajoute à celles absorbées les jours, voire les semaines, les mois ou les années, précédents. Deuxièmement, la DJA est le plus souvent arbitrairement calculée comme un centième de la NOAEL (plus forte dose pour laquelle aucun effet n'est observé) du principe actif déclaré. Ce facteur 100 est censé tenir compte : 1) de la différence entre les rats (sur lesquels les tests sont effectués) et les humains ; et 2) de la différence de sensibilité humaine (différences entre les personnes fragiles — comme les enfants, les femmes enceintes ou les personnes âgées — et les adultes en bonne santé). Par conséquent, la DJA ignore le fait que les formulations commerciales sont plus toxiques que le principe actif déclaré lui-même. Par exemple, les formulations du Roundup se sont avérées 10 à 1000 fois plus toxiques que le glyphosate [62]. De façon cohérente, la DJA des herbicides à base de glyphosate devrait donc être réduite d'un facteur de 10 à 1000. Alors que ces valeurs limites d'exposition sont basées sur les doses LOAEL (plus faible dose pour laquelle on observe des effets) et NOAEL, et sur les études scientifiques publiées, d'autres graves problèmes proviennent du choix des organismes modèles — souvent parmi les plus résistants —, du choix des concentrations d'exposition, ainsi que de critères biologiques ou biochimiques insuffisamment sensibles (par exemple, le choix de la mortalité ou de la perte de masse plutôt que le dosage de métabolites ou des activités enzymatiques, paramètres beaucoup plus sensibles).

Prenons l'exemple de la plante aquatique *Hydrilla verticillata* exposée au cuivre [63]. Si nous recueillons dans cet article les LOAEL à 7 jours pour différents paramètres (Tableau 1), nous remarquons qu'il y a un facteur 50 entre les valeurs extrêmes de LOAEL (la plus faible et la plus forte) selon le paramètre observé : les tests enzymatiques sont les plus sensibles ainsi que le test de fuite ionique (causée par des dommages à l'enveloppe cellulaire), tandis que la perte de biomasse est le paramètre le moins sensible. Cependant, c'est souvent sur la mortalité, la perte de poids, ou la biomasse que les doses de référence sont calculées.

Un autre problème est que les valeurs NOAEL et LOAEL dépendent en fait des choix faits par les expérimentateurs en termes de concentrations. Dans le dernier exemple [28], les concentrations de cuivre choisies étaient de 0,1, 1, 5 et 25 µM. Les valeurs de LOAEL les plus faibles obtenues concernaient trois activités enzymatiques et la fuite ionique. Cependant, aucune concentration inférieure à 0,1 µM n'a été testée en raison de la sélection des concentrations décidée par les auteurs. Il est raisonnable de soupçonner que la valeur expérimentale LOAEL véritable est inférieure à ce LOAEL proclamé qui n'est donc qu'approximatif. Il en va de même dans le cas de la laitue commune *Lactuca sativa* exposée à l'herbicide imazethapyr (Tableau 2).

Le choix de l'organisme modèle est aussi d'une importance cruciale. Si l'on considère maintenant l'exemple de l'herbicide imazethapyr [64, 65], son impact sur la croissance de la laitue commune *Lactuca sativa* est apparu 10 fois plus faible que celui sur celle des algues vertes *Pseudokirchneriella subcapitata* (Tableau 2). Et les cyanobactéries *Anabaena flos-aquae* sont 4,5 fois plus sensibles à cet herbicide que la diatomée *Navicula pelliculosa* (Tableau 3). En se concentrant sur les résultats génotoxiques, la méthodologie la plus sensible était le « test du micronoyau » effectué sur *Allium cepa*. Ce test était 10 fois plus sensible que la détection d'aberrations chromosomiques sur cette espèce, et plus de 10⁵ fois plus sensible que « le test d'Ames » effectué sur la bactérie *Salmonella typhimurium* (Tableau 2). Le « test d'Ames » est encore largement utilisé pour tester l'effet mutagène des produits chimiques en dépit de sa très faible sensibilité.

Dans les documents officiels, les valeurs NOAEL et LOAEL données pour différentes espèces aquatiques ne sont pas comparables les unes aux autres. Elles sont en effet déterminées à différentes durées d'exposition, pour différentes qualités de l'eau, et sans aucune spécification sur les paramètres biologiques testés. Toutefois, dans un certain nombre d'exemples, ces paramètres varient d'une espèce à l'autre. Par exemple, la fiche toxicologique et environnementale de « Cadmium et ses dérivés » éditée par l'agence nationale française INERIS (Institut national de l'environnement industriel et des risques) en 2011 [66] met en évidence une telle incohérence (page 37) : pour l'escargot d'eau douce *Physa integra* la dose NOAEL à 28 jours est de 8,3 µg CdCl₂/L [67], et pour le crustacé planctonique *Daphnia magna*, elle est à 21 jours de 0,3 µg CdCl₂/L [68]. Outre le fait que le temps d'exposition n'est pas le même, l'absence de mention des paramètres biologiques pris en compte dans ces données rend impossible toute comparaison entre ces valeurs. En fait, les articles connexes indiquent que le paramètre considéré pour *D. magna* est la biomasse alors qu'il s'agit de la survie pour *P. integra*. De plus, il est difficilement compréhensible que le document de l'INERIS n'indique pour *P. integra* que la seule dose NOAEL alors que les auteurs ont également mentionné dans leur article la dose LOAEL pour la survie de *P. integra* après 28 jours d'exposition : 27,5 µg CdCl₂/L [67]. En outre, la dureté de l'eau n'est pas indiquée dans le document

INERIS bien qu'il ne soit pas le même pour ces deux organismes (224 CaCO₃ mg/L dans le cas de *D. magna* et 45 CaCO₃ mg/L dans le cas de *P. integra*) et alors même que ce paramètre est connu pour modifier la biodisponibilité des métaux lourds. Il n'y a donc aucune cohérence à comparer les données toxicologiques obtenues dans des conditions aussi différentes.

En ce qui concerne les métaux lourds présents dans les sols agricoles et dans les cultures alimentaires, une étude a mis en évidence deux inconvénients majeurs dans le règlement européen: a/ les limites de concentration des métaux (fraction totale ou biodisponible) dans les sols agricoles font défaut; b/ les seuils de concentration des métaux (existant uniquement pour le cadmium et le plomb dans les cultures) indiqués dans le règlement UE 420/2011 (29 avril 2011) sont exprimés sur la base du poids frais plutôt que sur la base du poids sec. Cela est inapproprié en raison de la variété de la teneur en eau dans les parties comestibles des légumes [69].

Les doses de référence pour les aliments ou l'eau destinés à la consommation humaine présentent souvent des différences importantes entre les agences de réglementation. Par exemple, pour le cadmium par voie orale, la limite de l'ATSDR (Agence pour le registre des substances toxiques et des maladies) est de $0,2 \cdot 10^{-3}$ mg/kg/jour, tandis que celle de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) est de $7 \cdot 10^{-3}$ mg/kg/jour, et que les doses de référence (RfDs) de l'Agence de Protection de l'Environnement des États-Unis (EPA) sont égales à $0,5 \cdot 10^{-3}$ mg/kg/jour dans l'eau et $1 \cdot 10^{-3}$ mg/kg/jour dans les aliments [66, page31]. Le plus préoccupant concerne les incohérences dans les niveaux maximaux affichés par les réglementations juridiques adoptées par l'UE. Pour le cadmium, la directive européenne UE 420/2011 indique une limite de 0,05 mg/kg de poids frais pour les légumes et les fruits, en excluant sans aucune logique apparente des légumes à feuilles, les herbes fraîches, les crucifères feuillues, les champignons, les légumes à tiges, les légumes-racines et tubercules, pour lesquels la limite autorisée est quatre fois plus élevée, soit 0,2 mg/kg de poids frais. Il en va de même pour le plomb pour lequel les limites passent de 0,1 à 0,3 mg/kg de poids frais. Étonnamment, il est écrit dans la directive UE 420/2011 que « les niveaux maximums par défaut pour le plomb et le cadmium dans les fruits et légumes ne sont pas réalistes pour les algues, qui peuvent naturellement contenir des niveaux plus élevés. Les algues devraient donc être exemptées des teneurs maximales par défaut pour le plomb et le cadmium dans les fruits et légumes ». En d'autres termes, chaque fois qu'une denrée alimentaire contient trop de substances toxiques, aucune limite ne s'applique à elle. Les règlements sont-ils faits pour protéger le marché plus que les êtres humains ? Par exemple, la limite supérieure pour le mercure dans les produits de la pêche et la chair du poisson est de 0,5 mg/kg de poids humide (directive européenne UE 1881/2006). Toutefois, une trentaine d'espèces de poissons est exclue de cette règle et a droit à une limite de 1 mg/kg de poids humide (UE 1881/2006, page 29). La liste de ces espèces comprend les poissons les plus consommés comme le thon, l'empereur et l'espadon. Le plus souvent, leur concentration de mercure est supérieure à 0,5 mg/kg de poids frais, ce qui signifie qu'ils ne pourraient pas être commercialisés si la limite inférieure s'appliquait à toutes les espèces. La forme la plus toxique de mercure trouvée dans les aliments est la forme organique de méthylmercure (MeHg). La consommation de MeHg est liée aux produits de la pêche et aux crustacés. La RfD (dose de référence) pour le MeHg fixée par l'EPA des États-Unis est égale à 0,7 µg/kg de poids corporel /semaine [70], alors que le JECFA (comité administré par l'Organisation

des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture et l'OMS) a établi une valeur de DHTP de 1,6 µg/kg de poids corporel/semaine [71], comme si le peuple américain était 2,2 fois plus sensible au MeHg que les autres personnes dans le monde. Pour un adulte de 60 kg, selon ces deux normes, l'apport ne doit pas dépasser 42 ou 96 µg/semaine, respectivement. L'AESA a choisi la limite tolérable la moins protectrice, celle du JECFA. Même si l'on considère cette limite, une personne de 60 kg mangeant 200 g de chair de thon contenant 0,6 mg MeHg/kg de poids frais ingérerait 120 µg de MeHg, soit 1,25 fois plus que la valeur DHTP de l'AESA et 2,8 fois plus que la RfD de l'EPA des États-Unis. Ironiquement, si la limite supérieure de concentration de 0,5 mg Hg/kg s'appliquait également au thon, 200 g de thon délivrerait 100 µg de mercure, soit environ 95 µg de MeHg (la proportion de MeHg dans les poissons carnivores est d'environ 95 % du Hg total), une dose qui est très proche de la valeur DHTP de l'AESA. Le choix de la DHTP la moins protectrice et de la limite de concentration arbitraire la plus élevée de Hg dans les aliments ne peut s'expliquer que par une posture d'allégeance destinée à protéger le marché du poisson. Il est évident que si la RfD de l'EPA des États-Unis et la limite de 0,5 mg Hg/kg de poids frais s'appliquaient, des espèces comme l'espadon ne pourraient plus être commercialisées.

II.2. Les conflits d'intérêts dans les agences d'évaluation des risques et l'édition scientifique.

Le principal objectif de l'évaluation des risques concernant la santé publique est de fournir des preuves impartiales sur les dangers pour la santé des humains. Toutefois, cet objectif peut être altéré par des conflits d'intérêts [72], surtout lorsqu'ils se produisent au sein même des agences d'évaluation.

Il a été largement montré que les organismes de réglementation tels que l'AESA et l'Institut fédéral allemand d'évaluation des risques (BfR, en particulier en charge de l'évaluation du glyphosate dans l'UE) ne se comportent pas comme les organismes indépendants de l'industrie qu'ils prétendent être, principalement en raison des conflits d'intérêts de certains de leurs membres. Plusieurs journalistes enquêtant sur le CV des membres des groupes scientifiques de l'AESA ont révélé que près de la moitié (46 %) des experts de cette agence sont en situation de conflit d'intérêts financier avec l'agro-industrie et l'industrie alimentaire [73]. Dans le journal allemand TAZ [74], le directeur du BfR, Andreas Hensel, avait défendu la présence d'employés de Bayer et de BASF dans le comité des pesticides de son agence, par le fait que les produits « ne peuvent être jugés que par ceux qui travaillent sur eux » [75].

Mais les conflits d'intérêts concernent également le domaine de l'édition scientifique, conduisant ainsi éventuellement à un biais dans la disponibilité des données scientifiques sur lesquelles les agences d'évaluation sont censées s'appuyer. Un exemple est donné par Richard Goodman, ancien employé de Monsanto, qui a été rédacteur en chef de la revue *Food and Chemical Toxicology* (*Toxicologie Alimentaire et Chimique*) pendant une courte période. Aux États-Unis, la loi portant sur la liberté d'informer (*Freedom Of Information Act*) a permis la publication de courriels révélant que la suppression unilatérale d'un document contestant la sécurité des organismes génétiquement modifiés [76] a été pilotée par Monsanto par l'intermédiaire de Richard Goodman, et que ce dernier a reçu une rétribution sous forme d'un financement de la base de données sur les allergènes (*Allergen Database*), un programme qu'il supervise [77].

L'organisation de lobbying scientifique la plus connue (à laquelle sont liés nombre de scientifiques siégeant dans des agences d'évaluation) est l'*Institut International des Sciences de la Vie* (l'ILSI, *International Life Science Institute*), une organisation privée internationale basée à Washington, fondée et financée par la plupart des grandes entreprises internationales pour défendre leurs intérêts [78]. En outre, certaines entreprises recourent à une forme grave de fraude scientifique, qu'est le recours à un prête-plume. Elle consiste à obtenir, en échange d'une rémunération, l'approbation et la signature de scientifiques de renom pour des articles ou des rapports rédigés par des employés de l'entreprise. Comme l'ont révélé les « *Monsanto papers* », l'entreprise Monsanto a utilisé cette escroquerie pour revendiquer la sécurité de son herbicide Roundup [79].

Les conflits d'intérêts conduisent les organisations agences d'évaluation à appliquer une évaluation à « deux poids, deux mesures » selon que les études proviennent de chercheurs universitaires ou de l'industrie (habituellement demandant l'autorisation de mise sur le marché), avec une plus grande confiance accordée à cette dernière [80]. C'est d'autant plus dommageable qu'il est bien connu que la source de financement a une influence sur les résultats d'une étude [81-84]. Un exemple est donné avec les évaluations de l'innocuité du BPA où l'*Administration des Aliments et des Médicaments* (FDA, *Food and Drug Administration*) des États-Unis et l'AESA ont négligé un grand nombre d'études financées par le gouvernement de façon indépendante, et ont accordé une importance particulière à deux études financées par l'industrie, alors que celles-ci présentaient de graves défauts conceptuels et méthodologiques [85]. De même, de nombreuses études sur lesquelles les organismes de réglementation s'appuient pour l'évaluation des produits chimiques perturbateurs endocriniens se sont avérées fallacieuses [86]. Un autre exemple est celui de la demande de renouvellement de l'autorisation du glyphosate, où les rapports du CIRC et de l'AESA ont abouti à des conclusions contradictoires : alors que l'organisation de l'OMS s'est appuyée sur des études scientifiques publiées dans des revues internationales évaluées par des pairs, l'agence européenne s'est fondée principalement sur des études non publiées et confidentielles de l'industrie. Dans ce cas extrême, le plagiat a même été mis en évidence] [87] : dans le Rapport d'évaluation/approbation du renouvellement (RAR) du glyphosate par l'agence allemande BfR (2015), les chapitres sur la cancérogénicité, la mutagénicité et la toxicité de la reproduction contiennent de grandes parties qui ne sont qu'un *copié-collé* d'un rapport de Monsanto Europe S.A. pour le compte du *Glyphosate Task Force* (2012, *Force Opérationnelle sur le Glyphosate*).

Les preuves de malversations des compagnies industrielles et de conflits d'intérêts non divulgués à l'égard de questions d'intégrité scientifique, telles que l'astuce du prête-plume, l'ingérence dans l'édition scientifique et l'influence sur les organismes de réglementation, minent l'objectivité des conclusions des organismes d'évaluation des risques et, par conséquent, la confiance qui peut y être accordée.

II.3. Le principe de précaution n'est pas appliqué.

Le principe de précaution est né en Allemagne (*Vorsorge Prinzip*) dans les années 1970 : il a été mentionné dans les œuvres de Hans Jonas où il est apparu comme un corollaire du « principe de responsabilité ». Le principe de précaution n'est pas non plus nouveau sur le plan législatif puisqu'il apparaît dans les premiers traités de

l'Union européenne. C'est un principe de droit communautaire sur lequel la Cour de justice européenne s'appuie souvent. Il devrait donc servir de base à toutes les politiques européennes et nationales en donnant systématiquement la priorité, en cas de doute, à la santé humaine et à l'environnement, et non aux intérêts industriels. Nous sommes dans une situation diamétralement opposée tant au niveau national que communautaire. En effet, il est clair que ce principe s'applique actuellement en faveur des produits, afin de ne pas entraver leur diffusion tant que leur toxicité n'est pas prouvée.

La portée du principe de précaution est en fait très limitée. Il ne vise que les risques hypothétiques découlant des nouvelles technologies et des produits chimiques. La précaution se distingue ainsi de la prévention qui, elle, concerne les risques parfaitement identifiés et pour lesquels une probabilité d'occurrence peut être établie. Contrairement à ce que prétendent certains médias ou allégations politiques, le principe de précaution n'a absolument rien à voir avec des catastrophes telles que des accidents industriels ou divers événements météorologiques, ainsi qu'avec des risques parfaitement définis de la vie quotidienne. Le tabac, la vitesse, les rapports sexuels non protégés et la consommation d'alcool tuent des milliers de personnes chaque année. Se protéger de ces réalités n'a rien à voir avec le principe de précaution : c'est l'application du principe de prévention.

Cette confusion est alimentée, afin de discréditer le principe de précaution, par tous ceux qui le considèrent comme un obstacle au néolibéralisme et à la liberté technologique. Néanmoins, ce principe est un principe d'innovation, d'économie budgétaire et de progrès sociétal. Un rapport de l'Agence européenne pour l'environnement [88] décrit le coût des erreurs commises par manque de précaution et la manière dont l'innovation et la science devraient être liées au principe de précaution. En effet, l'application de ce principe nécessite une recherche très forte afin de mieux comprendre les risques. Mais ce principe est aussi une source d'innovation dans la mesure où les coûts susceptibles d'être générés par le refus d'examiner les conséquences négatives potentielles des nouvelles technologies sont énormes pour les entreprises ainsi que pour l'ensemble de la société civile. Il est donc nécessaire de rechercher et de développer des produits et des technologies alternatifs qui remplissent la même fonction ou même une fonction améliorée, tout en surmontant les conséquences négatives pour la santé humaine ou l'environnement.

La France se trouve dans une situation particulièrement paradoxale, puisqu'elle est probablement l'un des pays du monde où le principe de précaution est le plus évoqué mais le moins appliqué. Sang contaminé, amiante, pesticides, hormones de croissance, Mediator®: la France détient probablement le record européen de défaillances du principe de précaution, même lorsque les impacts sanitaires ont été pleinement démontrés.

En fin de compte, la loi est parfaitement conforme au principe de précaution, mais elle n'est pas appliquée parce qu'elle est contournée. L'inaction est privilégiée alors que « le principe de précaution devrait être d'agir et de douter » [89]. Les lobbies obtiennent souvent d'autres dispositions réglementaires qui contrecarrent les textes de protection. Ainsi, pour les OGM, l'excellente directive 2001-18 est contrecarrée par le règlement 1829/2003, qui est beaucoup moins protecteur, et sur lequel les entreprises demanderesse s'appuient pour obtenir des autorisations de mise sur le marché.

II. 4. La protection par brevet empêche la transparence des données.

Les études demandées par les agences d'évaluation des risques dans le cadre de l'évaluation réglementaire sont menées par les entreprises demanderesse elles-mêmes, et les données brutes de ces études restent confidentielles sous prétexte de propriété intellectuelle. Les organismes de réglementation sont donc tenus de ne pas les divulguer, ce qui rend impossible une expertise contradictoire et transparente. Toutefois, la transparence est un impératif éthique fondamental de la recherche scientifique, en particulier dans le cadre d'études d'évaluation, justifiant de nombreuses réglementations et politiques officielles [90]. Le manque de transparence contribue à la « fabrique du doute », qui a même un impact sur des études indépendantes rigoureuses et évaluées par des pairs. Ces sources de doute ont des conséquences importantes, tant du point de vue de la santé et de l'environnement que du point de vue des coûts sociaux, comme cela a été rapporté dans le cas de l'évaluation des perturbateurs endocriniens [86].

Les données brutes des études financées par l'industrie n'ont été obtenues que dans quelques cas particuliers au prix de procédures administratives ou juridiques extrêmement lourdes. Ce fut le cas en Allemagne pour l'évaluation des risques sanitaires du maïs génétiquement modifié MON863, approuvé pour l'alimentation humaine et animale en Europe en 2005. Une étude de 90 jours sur l'alimentation des rats réalisée sous la responsabilité de la société Monsanto a fait l'objet de questions de la part des examinateurs réglementaires en Europe, et les résultats sont restés controversés. Une action de la Cour d'appel à Münster a permis au public d'accéder en juin 2005 à toutes les données brutes de cette étude. Ces données ont été analysées indépendamment dans le cadre d'une étude universitaire, ce qui a conduit à des conclusions contradictoires avec, en particulier, des signes de toxicité hépatorenale [91]. Les auteurs de cette contre-étude ont conclu que des analyses plus longues (deux ans, c'est-à-dire la vie entière des rats) étaient nécessaires pour déterminer si le maïs est sans danger ou non. Ces études n'ont pas été réalisées, une fois de plus, au mépris du principe de précaution.

III. PROPOSITIONS

III.1. À propos des organismes d'évaluation des risques

La plupart des agences d'expertise sont réduites à un collège scientifique en charge d'une évaluation strictement technique des risques sanitaires et environnementaux. Il est essentiel que l'expertise ne se limite pas à ces aspects et aborde avant tout les questions d'utilité sociale et d'alternatives potentielles. Ces sujets ne relèvent pas du seul domaine d'expertise des scientifiques et nécessitent donc un pluralisme de commissions d'experts qui doivent inclure des représentants de la société civile. C'est la raison pour laquelle nous proposons que chaque agence d'évaluation soit composée, en plus d'un comité scientifique, d'un collège économique, éthique et social (CESE), comme pour le Haut Conseil des biotechnologies (HCB) en France. Comme pour le HCB, le CESE devrait comprendre des représentants de syndicats, d'entreprises de divers secteurs d'activité,

d'associations de protection des consommateurs, d'ONG environnementales, d'associations de patients, etc. Mais contrairement au fonctionnement actuel de HCB, il est important que les deux collèges (CESE et comité scientifique) interviennent avec des contributions égales (au HCB, les avis sont émis uniquement par le comité scientifique, les prérogatives du CESE étant limitées à des recommandations).

Le pluralisme des commissions d'experts ainsi que la représentation multidisciplinaire du collège scientifique devront être garantis par une structure indépendante — une Haute Autorité de l'Expertise (HAE) — supervisant, soit au niveau européen soit au niveau national, toutes les agences d'évaluation, et assurant la transparence, la méthodologie et la déontologie de l'expertise. La HAE sera composée de membres d'origines et de compétences diverses, et dont la nomination sera faite par les assemblées parlementaires et les plus hautes instances juridictionnelles. À titre d'exemple, en ce qui concerne la France, nous proposons que la HAE soit composée de: 1) députés de différents groupes parlementaires; 2) responsables des missions d'expertise collective des grands organismes nationaux de recherche; 3) un représentant de chaque organisme participant à l'évaluation des risques pour la santé et l'environnement (choisi en raison de son expérience en matière d'éthique dans les missions d'expertise); 4) personnalités reconnues pour leurs travaux de recherche dans le domaine de l'expertise scientifique; 5) conseillers; 6) personnalités qualifiées en droit du travail, en droit de l'environnement et en droit de la santé publique; 7) représentants des associations concernées par l'éthique de l'expertise; 8) un représentant de chaque syndicat majeur. Les membres 1) à 4) seront nommés par l'Office parlementaire pour l'évaluation des choix scientifiques et techniques (OPECST); les membres 5) seront désignés par la Cour de cassation (en France, cette Cour a compétence pour examiner la loi, certifier les questions de droit et pour déterminer les erreurs judiciaires) et par le Conseil d'état ; et les membres 6) à 8) seront nommés par le Conseil économique, social et environnemental. La nomination de tous les membres de la HAE sera ratifiée par décret pris par le Conseil d'Etat à la suite d'un appel public aux candidats et d'une enquête visant à s'assurer que les candidats n'ont pas de conflit d'intérêts. La diversité des profils des membres, ainsi que la multiplicité des sources de nomination garantiront la multireprésentativité et minimiseront ainsi les risques d'impartialité collective qui résultent inévitablement d'un stéréotype des membres. Nous proposons que le mandat des membres de la HAE soit de quatre ans et renouvelable une seule fois.

La HAE devra donc élaborer un code de déontologie qui sera rendu obligatoire. Ce code devrait inclure une obligation de compétence, d'indépendance vis-à-vis des entreprises demanderesse (absence de conflits d'intérêts) et de responsabilité. Ainsi, la HAE devra établir un statut des experts comprenant la définition de leur formation et de leur compétence, ainsi que les conditions de leur rémunération (qui devront être comparables pour toutes les agences).

En effet, afin d'éviter les sources de rémunération indirecte, et donc d'éviter les conflits d'intérêts, il est important que l'expert soit formellement indemnisé pour le service fourni et le temps consacré à l'étude des dossiers et à la participation aux comités. Le financement des experts et de l'expertise en tant que telle devra être assuré par un fonds spécifique administré par la HAE et alimenté par les entreprises demanderesse.

La Haute Autorité sera également chargée de contrôler l'absence de conflits d'intérêts en rendant obligatoires chaque année les déclarations d'intérêts, et pour tous les experts siégeant dans les commissions. La Haute Autorité doit être dotée des moyens lui permettant de mener ses propres enquêtes afin de détecter toute fausse déclaration et omission. Ces fraudes devront être sanctionnées par le renvoi de l'expert, et dans les cas les plus graves, par des sanctions pénales.

La Haute Autorité pourrait être saisie par toutes les agences d'évaluation, mais aussi par la Commission européenne, les États, les entreprises concernées par une expertise donnée et par les associations agréées, et aurait le pouvoir discrétionnaire de demander un deuxième avis et d'auditionner des experts externes. Ces experts externes pourraient être choisis par la HAE elle-même ou proposés par le demandeur de la contre-expertise.

III.2. À propos de l'évaluation elle-même.

III.2.1. Nécessité d'une procédure d'expertise pluraliste ouverte à la société civile

La question de l'utilité sociale et des alternatives doit être discutée avant l'éventuelle évaluation de la santé et de l'environnement. En effet, pourquoi entreprendre une évaluation coûteuse et chronophage si la nouvelle technologie ou la nouvelle substance proposée ne correspond à aucune attente sociétale ? Les seuls intérêts d'une société privée qui demande une autorisation de mise sur le marché ne peut en soi constituer une contribution à l'intérêt public. Alors que l'entreprise récolte les bénéfices commerciaux, c'est aujourd'hui à l'ensemble de la société de supporter le coût social (sanitaire, environnemental ainsi que financier). Par exemple, concernant les perturbateurs endocriniens, les coûts annuels associés aux maladies et aux troubles de la reproduction masculine humaine d'une part et aux déficits neurocomportementaux d'autre part sont estimés dans l'UE respectivement à 15 milliards et 150 milliards d'euros [92, 93].

Comme mentionné dans la section précédente (III.1.), ces questions relèvent de l'ensemble de la société civile. C'est bien sûr le rôle du CESE dont nous proposons la mise en place dans toutes les agences d'évaluation. Mais nous proposons de compléter l'avis du CESE par celui d'un panel de citoyens. Un postulat est que l'innovation ne peut pas être évaluée par la population, en grande majorité incompétente. Ce n'est pas faux, mais cela néglige la possibilité, largement vérifiée, de permettre aux citoyens « ordinaires » d'acquérir une bonne connaissance d'un sujet difficile. L'intérêt de recourir au jugement citoyen est multiple. Premièrement, c'est la perspective la plus pertinente pour annuler les pressions exercées par des intérêts particuliers. Deuxièmement, c'est aussi une occasion unique de prendre en compte des arguments qui échappent à l'expertise scientifique, mais incluent la relation fondamentale de l'humain à ses semblables et à la nature. Troisièmement, c'est surtout la plus sûre façon de répondre à la légitime aspiration démocratique qui veut que ce qui est bon pour la population ne peut être défini que par elle-même. Enfin, c'est une façon de révéler des propriétés extraordinaires d'*Homo sapiens* quand sa mise en responsabilité produit à la fois l'intelligence collective et l'empathie envers les autres. En d'autres termes, le jugement des citoyens est capable de désigner les solutions les plus conformes au bien commun, tant en ce qui concerne la recherche [94] que l'évaluation de ses résultats.

Cependant, ces effets ne peuvent être atteints que dans des conditions spécifiques, puisque la volonté de comprendre et d'apprécier les positions des autres n'est pas partagée au jour le jour par les humains. C'est dans le cadre de procédures réellement participatives, telles que les différentes formes de jurys citoyens, expérimentées par centaines depuis un demi-siècle, que les personnes « ordinaires » peuvent démontrer le meilleur de l'humanité. Les observateurs de centaines de conférences de citoyens recensées dans le monde depuis 30 ans sont unanimes : dans cette procédure s'opère une mutation profonde des individus en citoyens responsables et ingénieux : de tous âges, origines, degrés d'éducation, ils découvrent qu'ils sont capables de maîtriser un sujet complexe et proposent des solutions pertinentes qui ne sont pas dictées par leurs intérêts personnels. Mais pour atteindre ce résultat comme pour gagner la crédibilité nécessaire pour transformer l'opinion des citoyens en décisions politiques, la procédure exige d'être rationalisée. C'est à cette fin qu'est née la Convention de citoyens [95], inspirée des Conférences de citoyens inventées au Danemark il y a 30 ans. Avec ces conventions de citoyens, on peut recueillir l'avis de personnes dénuées d'intérêts particuliers (tirées au sort), à l'abri des lobbies (anonymes jusqu'au rendu de leur avis), remarquablement informées (à partir d'expertises contradictoires), bénévoles et sans statut durable (remplacées pour chaque expertise), et représentant la diversité socio-économique, toutes conditions qui contrecarrent les perversions actuelles de ladite « démocratie participative ». Actuellement, les décideurs décident de la diffusion de produits et de technologies innovants selon l'expertise scientifique et les revendications industrielles. La solution sage et démocratique serait d'interposer le citoyen entre l'expert et le politique.

III.2.2. Modification de la toxicologie réglementaire

La toxicologie réglementaire doit être adaptée aux caractéristiques des nouveaux polluants, à leur ubiquité, à la multiplicité de leurs cibles et au fait que nous sommes généralement exposés à des mélanges.

III.2.2.1. Pertinence des contrôles

Les régimes alimentaires des animaux de laboratoire servant de témoins doivent être contrôlés et analysés pour y détecter la présence d'éventuels produits chimiques toxiques, en particulier ceux qui sont examinés dans une étude donnée. Par exemple, il a été démontré que presque tous les régimes alimentaires pour souris et rats contenaient des concentrations de MeHg à des niveaux si importants que les animaux prétendus témoins ne pouvaient pas être sérieusement considérés comme un contrôle [96]. De même, il a été démontré que les régimes alimentaires des rongeurs de laboratoire de 5 continents contiennent des niveaux toxiques de divers polluants (pesticides, dioxines, PCB, métaux lourds) [97]. Une telle contamination des régimes des rats utilisés comme témoins augmente le bruit de fond des troubles sanitaires et réduit ainsi la signification statistique des effets observés chez les rats traités. Cette situation est donc susceptible de remettre en question la validité de tous les tests toxicologiques effectués sur les rongeurs. Il convient de vérifier que la souche d'animaux témoins utilisée est un véritable contrôle en terme de sensibilité au produit chimique testé, et donc qu'elle n'a jamais été exposée à celui-ci. Par exemple, il a été démontré que tous les animaux d'une étude sur le bisphénol A (BPA)

financée par une entreprise s'avéraient avoir été exposés à un contaminant œstrogénique, ce qui a eu pour conséquence que les mâles de tous les groupes contrôles et groupes exposés au BPA, avaient une prostate considérablement élargie et un nombre quotidien de spermatozoïdes réduit par rapport à celui des contrôles négatifs du même stock de souris examinés à l'Université du Missouri [98]. De toute évidence, ce contaminant œstrogénique était contenu dans le régime alimentaire des souris témoins. En d'autres termes, les animaux témoins doivent être de bons et réels contrôles (c'est-à-dire sains et nourris avec des régimes dépourvus de produits chimiques toxiques). Par ailleurs, les espèces modèles les plus sensibles devraient être choisies par les toxicologues, ainsi que les paramètres biologiques, biochimiques ou génétiques les plus sensibles pour définir les doses LOAEL.

III.2.2.2. Pertinence des paramètres toxicologiques

Les limites supérieures les plus protectrices, pour les êtres humains et tous les autres êtres vivants, (dose journalière admissible : DJA, dose hebdomadaire tolérable provisoire : DHTP) doivent être pertinemment choisies. Les légumes ou les viandes de différents animaux ne devraient pas être exclus d'un règlement, et les limites tolérables supérieures dans les denrées alimentaires ne devraient pas être augmentées pour permettre leur commercialisation continue. La protection des êtres humains et vivants doit être une priorité ainsi que l'obligation pour les marchés et les industriels à se conformer à la réglementation et non l'inverse. En particulier pour les légumes et les denrées alimentaires feuillues qui contiennent une quantité variable d'eau selon la saison et le lieu de production, les limites de concentration doivent être données sur une base de poids sec au lieu du poids frais ou humide. Dans les documents officiels fournis par les institutions sanitaires et environnementales, les paramètres liés aux doses LOAEL ou NOAEL devraient toujours être indiqués, ainsi que des informations importantes telles que la dureté du milieu aquatique ou la teneur en carbonate des sols, car lorsqu'il s'agit de métaux lourds, la biodisponibilité de ces substances toxiques peut varier de façon significative.

III.2.2.3. Bioaccumulation et effets combinés des mélanges chimiques

Les populations humaines ne sont jamais exposées à un seul composé, mais à des mélanges de produits chimiques, y compris certains produits qui sont interdits depuis des décennies, car ils sont persistants dans l'environnement. Bien qu'il soit important de tester les produits chimiques un par un pour déterminer leurs profils de toxicité, l'évaluation des impacts sur la santé devrait tenir compte des effets des mélanges. Cela peut être réalisé en utilisant des approches consistant à étudier la formulation entière pour des cocktails de produits chimiques dont les interactions et la composition sont inconnues. C'est le cas non seulement des formulations commerciales telles que les pesticides (voir la section suivante) mais aussi des combinaisons de produits chimiques caractérisés, comme cela a été démontré avec une exposition simultanée à plusieurs perturbateurs endocriniens [99], plusieurs pesticides [100, 101], ou divers polluants émergents [102]. Cela est non seulement valable pour les produits chimiques, mais aussi pour les tests d'aliments entiers tels que ceux issus des cultures GM. Les effets métaboliques potentiels de l'insertion du transgène dans une plante cultivée ne peuvent pas être

modélisés en mesurant seulement les effets de la protéine codée modifiée. L'ensemble de l'aliment issu de la culture GM devrait être testé par inclusion dans les régimes standard de rat. Par conséquent, le principe de « l'équivalence en substance » (c'est-à-dire la similitude nutritionnelle et compositionnelle étroite entre des aliments dérivés de deux cultures) sur lequel repose l'évaluation des plantes génétiquement modifiées pour prétendre que les aliments qui en sont issus sont aussi sûrs et nutritifs que les aliments provenant des plantes conventionnelles correspondantes [103], n'est pas satisfaisant. En effet, les effets métaboliques secondaires de la modification génétique, ainsi que la présence de pesticides (résidus d'herbicides ou/et insecticides) sont ignorés [104], bien que des troubles métaboliques dus aux résidus de pesticides aient été observés dans des conditions de tolérance apparente à ces herbicides [105-107].

Pour certains produits chimiques ayant des modes d'action similaires, il a été démontré que les modèles additifs sont une approche valable dans la plupart des cas, bien qu'il ne soit pas possible de considérer que la toxicité de tous les mélanges chimiques suivra des modèles additifs. En cas d'incertitudes, il est également possible d'adopter une approche de précaution en ajoutant des facteurs de sécurité dans le calcul de la DJA.

III.2.2.4. Évaluation des pesticides dans leur formulation commerciale

Les pesticides sont toujours commercialisés sous forme de mélanges de produits chimiques. Un seul de ces ingrédients est réglementé : le principe actif déclaré par le fabricant. D'autres ingrédients sont considérés comme des composés inertes bien qu'ils puissent être plus toxiques que les principes actifs déclarés sur les espèces non visées [60]. Lorsqu'un pesticide est testé pour prédire ses effets sur la santé humaine, seule la toxicité du principe actif déclaré est mesurée pour établir une dose journalière admissible (DJA). Il s'agit là d'une grave lacune. Tous les ingrédients entrant dans la composition d'une formulation de pesticides doivent être réglementés en tant que principes actifs, de sorte que leurs effets secondaires inattendus soient pris en considération. Ces effets englobent d'éventuels impacts toxicologiques supplémentaires ou l'augmentation de la biodisponibilité des principaux composants (comme dans le cas des adjuvants du Roundup vis-à-vis du glyphosate). Les formulations peuvent vraiment introduire d'énormes effets différentiels. Par exemple, il a été démontré que les adjuvants éthoxylés d'herbicides à base de glyphosate (HBG) sont des principes actifs de toxicité des cellules humaines [62]. En outre, deux co-formulants des HBG, l'amine de suif polyéthylatée (POEA) et l'alkylpolyglucoside (APG), se sont avérés être des perturbateurs endocriniens [61]. Un autre exemple est donné avec l'herbicide imazethapyr [65] : il est 22 fois plus toxique pour les algues *P. subcapitata* dans la formulation « 2ASU » que dans la formulation « Verosil » alors que sa proportion (en masse) dans Verosil est deux fois plus importante que dans 2ASU (Tableau3).

III.2.2.5. Évaluation à long terme (toute la vie)

Les lignes directrices de la toxicologie réglementaire pour les tests de toxicité chimique reposent sur l'hypothèse que les effets de l'exposition aux produits chimiques sur la santé humaine à long terme peuvent être prédits en extrapolant les effets des expositions à court terme testées chez les animaux de laboratoire. Il s'agit

d'une approche valable pour prédire la toxicité des produits chimiques causant des dommages aux organes avec des relations dose-réponse linéaires. Cependant, cela ne peut pas être utilisé pour prédire les effets chroniques des expositions à long terme à des produits chimiques agissant comme perturbateurs métaboliques, nerveux ou endocriniens puisque ces effets ne sont pas toujours proportionnels aux doses testées [52-54, 108]. Par conséquent, l'absence de tests d'exposition sur une vie entière constitue une autre lacune majeure du cadre réglementaire actuel de toxicité. Les produits chimiques sont soit testés pendant la gestation animale, l'exposition étant arrêtée lorsque la progéniture devient adulte, soit testés lorsque les animaux sont adultes de telle sorte qu'ils ne sont pas exposés au début de la vie. Il est maintenant clair que les produits chimiques peuvent avoir des effets tout au long de la vie et influencer le développement de maladies chroniques lorsque les animaux sont exposés en période prénatale. Bien que ce paradigme de l'origine développementale de la santé et des maladies émerge [109-112], il n'est pas abordé par les tests de toxicité actuels. Une solution serait de mettre en œuvre de nouveaux tests de toxicité pour les rongeurs dans lesquels l'exposition commencerait pendant la période prénatale, et les animaux suivis toute leur vie.

III.2.2.6. Évaluation des effets transgénérationnels

Selon les lignes directrices actuelles de la toxicologie réglementaire, les études sur les effets multigénérationnels se limitent à l'étude de la fonction reproductrice après deux générations chez les rats (et uniquement lorsque le produit chimique testé est censé être reprotoxique). Des études récentes ont montré qu'une exposition gestationnelle à certaines substances toxiques chimiques, en particulier les perturbateurs endocriniens, peut avoir des effets persistants jusqu'à la troisième génération et au-delà, malgré l'absence d'exposition de ces descendants à ces polluants [57, 58]. Il a été montré que la toxicité transgénérationnelle de ces produits chimiques se produit *via* des mécanismes épigénétiques, bien qu'une transmission héréditaire classique au sein des communautés bactériennes habitant le corps humain ait également été avancée pour expliquer ce phénomène [113]. Il est donc essentiel que les études sur les effets transgénérationnels résultant d'une exposition gestationnelle soient systématiquement menées sur au moins trois générations.

III.2.2.7. Évaluation des effets perturbateurs endocriniens

La réglementation des effets perturbateurs endocriniens des polluants environnementaux a reçu une attention considérable au cours de la dernière décennie. Une étape majeure a été franchie dans l'Union européenne en mettant en œuvre des tests réglementaires traitant des effets perturbateurs endocriniens sur les hormones œstrogènes, androgènes et sur la fonction thyroïdienne, ainsi que sur la stéroïdogénèse. Bien qu'il s'agisse d'une avancée majeure, le système endocrinien ne se limite pas aux systèmes biologiques mentionnés précédemment. Des perturbations dans l'action des neuro-hormones (sérotonine [114], dopamine [115] ou endocannabinoïdes [116]), ou des hormones contrôlant le métabolisme énergétique (par exemple l'insuline ou la leptine [117]), sont également avérées et ces effets sur la santé ne sont pas couverts par des tests de toxicité réglementaires. En outre, le développement embryonnaire et fœtal étant la période de plus grande susceptibilité

en terme d'exposition aux perturbateurs endocriniens [55, 56], il est essentiel que des études soient menées sur des rates en gestation, avec plusieurs générations d'analyse de la progéniture (voir section précédente : III.2.2.6.) Enfin, la réponse effet-dose n'étant généralement pas monotone pour les perturbateurs endocriniens, le nombre de doses testées doit être supérieur à deux. De plus, afin d'identifier, d'organiser et d'utiliser des données obtenues lors de l'évaluation des perturbateurs endocriniens, nous suggérons d'intégrer les 10 caractéristiques clés telles que décrites par La Merrill et coll. [118].

III.2.2.8. Évaluation des impacts sur le microbiome intestinal

Nos corps sont habités par des communautés de micro-organismes (bactéries, virus, champignons, protozoaires). Les altérations de la composition et de la fonction de ces « microbiomes », dont le plus important est le microbiome intestinal, peuvent avoir des effets majeurs sur la santé. La capacité du microbiome intestinal à transformer les produits chimiques environnementaux tels que les médicaments ou les produits chimiques industriels a été largement sous-estimée [119]. C'est le cas des pesticides. Par exemple, il a été montré que le Roundup avait un impact dépendant du sexe sur le microbiome intestinal [120]. Bien que les principes actifs déclarés des pesticides soient généralement conçus pour agir sur des voies métaboliques présentes chez l'organisme ciblé mais absentes dans les cellules humaines, certaines bactéries du microbiome intestinal peuvent être dotées de ces voies et ainsi être affectées par ces pesticides. C'est le cas de la voie du shikimate inhibée par le glyphosate [121] ou la voie des acides aminés ramifiés inhibées par les imidazolinones [122]. Certaines études ont également récemment démontré que le manque de contrôle de la composition du microbiome intestinal chez différentes lignées de rongeurs peut rendre les études non reproductibles [123]. Nous proposons donc d'inclure, dans la batterie des tests de toxicité des pesticides, des analyses métagénomiques [*inventaire des microorganismes dans un environnement donné, ici l'intestin, par séquençage de certains acides nucléiques*] afin d'évaluer les impacts possibles sur les communautés de micro-organismes intestinaux.

.../...

III.2.3. Abrogation de la protection industrielle pour les questions de santé et d'environnement et prévalence du principe de précaution

L'application du principe de précaution n'est évidemment pas compatible avec la protection des données relatives aux questions de santé et d'environnement. La confidentialité des études, au prétexte du secret industriel, doit être interdite. Non seulement ces études et leur rigueur sont sujettes à caution, mais elles ne peuvent pas non plus être reproduites et débattues. Cela va à l'encontre du principe scientifique fondamental de la reproductibilité des expériences et de la discussion des résultats obtenus. Nous proposons donc une restriction du secret industriel fondée sur l'article 25 de la directive 2001/18 sur les OGM, en créant l'obligation de signaler tous les impacts connus sur la santé et l'environnement ainsi que les données brutes d'études antérieures menées pour mieux les identifier. Une telle disposition ne peut être efficace que si elle est

accompagnée d'une autre reconnaissant, de la part des pouvoirs publics, une obligation d'information en matière d'environnement et de santé, et donc l'engagement de divulguer tous les documents relatifs à ces données.

Le corollaire est que les agences d'évaluation doivent s'appuyer sur un maximum d'études menées par des laboratoires universitaires indépendants et publiées dans des revues internationales évaluées par des pairs. Un cas paradigmatique d'une opinion biaisée influencée par des études émanant du secteur industriel est celui de la reconnaissance du Bisphénol A (BPA : 2,2-bis{4-hydroxyphényl}propane) comme perturbateur endocrinien. En 2010, le groupe d'experts de l'OMS n'a recommandé aucune nouvelle réglementation limitant ou interdisant l'utilisation du BPA, déclarant que « *la prise de mesures de santé publique serait prématurée* ». En 2011, l'UE (règlement UE 10/2011) et en 2012, l'*Administration des Aliments et des Médicaments* (FDA) des États-Unis, ont interdit l'utilisation du BPA dans les biberons, mais l'organisation de lobbying *Environmental Working Group* a qualifié l'interdiction de « *purement cosmétique* ». La dose de référence (RfD) de l'OMS et de l'AESA pour le BPA est de 50 µg/kg/jour [124, 125]. Toutefois, un mode d'action œstrogénique du BPA a été confirmé par des expériences *in vitro*, qui décrivent la perturbation de la fonction cellulaire à 10^{-12} M ou 0,23 ng/L (0,23 ppt) [126]. Dans les cellules de Leydig fœtales humaines cultivées *in vitro*, une diminution significative de la sécrétion de testostérone a été enregistrée dès le premier jour d'exposition au BPA à 10^{-8} M ou 2,3 µg/L [127]. Pourtant, les fabricants de produits chimiques continuent d'ignorer ces résultats publiés parce qu'aucune étude financée par l'industrie n'a signalé d'effets significatifs de faibles doses de BPA, bien que plus de 90 % des études financées par les pouvoirs publics aient signalé des effets significatifs. Dans un examen approfondi de la littérature [98], il a été démontré qu'un total de 130 articles avaient été publiés sur le sujet du BPA jusqu'en 2006 : 119 d'équipes financées par les pouvoirs publics et 11 financées par des compagnies privées. Au total 109 articles (83 %) ont signalé des effets nocifs alors que 21 (16 %) ne pouvaient révéler d'effets. La totalité des 109 articles provenait d'équipes financées par les pouvoirs publics, et aucun des 11 articles financés par des compagnies privées chimiques n'a pu identifier d'effets. De plus, dans les comités et groupes d'experts, il y a toujours des voix pour dire que les données scientifiques ne concordent pas et ne permettent pas d'affirmer avec une certitude absolue qu'il y a des effets, et que dans de telles circonstances, on ne peut pas établir des règles fortes et protectrices ou interdire le BPA.

Les mesures que nous préconisons permettront donc d'éviter que le doute profite à la commercialisation du produit plutôt qu'au principe de précaution.

COMMENTAIRES GÉNÉRAUX

Prévenir les risques, c'est d'abord déterminer leur portée et leur contenu. Il s'agit alors d'établir les règles de l'évaluation afin que l'intérêt économique des parties prenantes ne se fasse pas au détriment de la sécurité et de la prévention, ce qui implique la responsabilité et la transparence. C'est pourquoi l'information, l'expertise et la responsabilité sont un tout, et ces notions doivent être liées. Ce lien est d'autant plus évident que les coûts réels, liés à des choix technologiques mal évalués, s'alourdissent, en plus des coûts humains. Par exemple, les Pays-Bas ont estimé le coût du report de l'interdiction de l'amiante à 19 milliards d'euros et 34.000 décès prématurés, sans compter les frais de santé et l'indemnisation des victimes [128]. Une évaluation fondée sur une répartition claire des responsabilités, une information transparente, une expertise pluraliste et rigoureuse qui fait l'objet d'un débat, garantirait une meilleure qualité des choix, un processus plus démocratique et donc une relation de confiance qui n'existe plus et qui, néanmoins, participerait au dynamisme et à la bonne santé d'une société. Mais le débat n'est évidemment possible que s'il est honnête. Cela signifie que l'évaluation doit être contradictoire et transparente, et que les organismes publics chargés de donner une opinion soient libérés de leurs conflits d'intérêts. Cela est d'autant plus important que l'avis émis est généralement suivi par les décideurs.

Pour atteindre ces objectifs, il est essentiel que les organismes publics d'évaluation disposent d'un contrôle éthique solide et rigoureux et qu'ils disposent de fonds suffisants pour bénéficier d'experts internes et pour mener, indépendamment, les études supplémentaires requises. C'est pourquoi nous proposons la mise en place d'une haute autorité d'expertise chargée de superviser ces missions.

L'ensemble des propositions développées dans ce manuscrit constitue un tout cohérent. Elles sont toutes faites dans le même état d'esprit, celui de la transparence, de la démocratie et de la déontologie, et dans le même but : mettre fin aux catastrophes sanitaires et environnementales, et arrêter l'érosion de la biodiversité et l'explosion des maladies chroniques.

REMERCIEMENTS

Ces travaux ont été soutenus par les Fondations *Léa Nature* (Grant N° 00848) et *Un Monde par Tous* (Grand N° 00081254). Nous sommes reconnaissants à Mark et Nelly Slater, et à Adélaïde Léopoldes pour la relecture de l'Anglais.

CONFLIT D'INTÉRÊTS

Les auteurs n'ont pas de conflit d'intérêts à divulguer.

Les points de vue exprimés dans cet article sont ceux des auteurs et du CRIIGEN, et ne reflètent pas nécessairement les points de vue ou les politiques des autres institutions auxquelles les auteurs sont affiliés.

REFERENCES

1. García, J., Ventura, M.I., Requena, M., Hernández, A.F., Parrón, T., Alarcóna, R. (2017) Association of reproductive disorders and male congenital anomalies with environmental exposure to endocrine active pesticides. *Reprod. Toxicol.*, **71**, 95-100. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2017.04.011>
2. Haraux, E., Braun, K., Buisson, P., Stéphan-Blanchard, E., Devauchelle, C., Ricard, J., Boudailliez, B., Tourneux, P., Gouron, R., Chardon, K. (2017) Maternal exposure to domestic hair cosmetics and occupational endocrine disruptors is associated with a higher risk of hypospadias in the offspring. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, **14**, 27. <https://doi.org/10.3390/ijerph14010027>
3. Yach, D., Hawkes, C., Gould, C. L., Hofman, K.J. (2004) The global burden of chronic diseases: overcoming impediments to prevention and control. *JAMA*, **291**, 2616-2622. <https://doi.org/10.1001/jama.291.21.2616>
4. Yach, D., Leeder, S.R., Bell, J., Kistnasamy, B. (2005) Global chronic diseases. *Science*, **307**, 317. <https://doi.org/10.1126/science.307.5708.317>
5. Raleigh, V.S. (2019) Trends in life expectancy in EU and other OECD countries: Why are improvements slowing? OECD Health Working Papers N°108: <http://www.oecd.org/els/health-systems/health-working-papers.htm>
6. Robine, J.M., Cambois, E. (2013) Healthy life expectancy in Europe. *Population & Societies*, **499**, 1-4.
7. Cambois, E., Blachier, A., Robine, J.M. (2012) Aging and health in France: an unexpected expansion of disability in mid-adulthood over recent years. *Eur. J. Public Health*, **23**, 575-581. <https://doi.org/10.1093/eurpub/cks136>
8. Yo, J.Y., Hendi, A.S. (2018) Recent trends in life expectancy across high income countries: retrospective observational study. *BMJ*, **362**, k2562. <https://doi.org/10.1136/bmj.k2562>
9. Olshansky, S.J., Passaro, D. J., Hershow, R.C., Layden, J., Carnes, B.A., Brody, J., Hayflick, L., Butler, R.N., Allison D.B., Ludwig, D.S. (2005) A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century. *N. Engl. J. Med.*, **352**, 1138-1145. <https://doi.org/10.1056/NEJMSr043743>

10. Adeyi, O., Smith, O., Robles, S. (2007) Public policy & the challenge of chronic noncommunicable diseases. World Bank eLibrary <https://doi.org/10.1596/978-0-8213-7044-5>
11. Antoni, S., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Znaor, A., Jemal, A., Bray, F. (2017) Bladder cancer incidence and mortality: a global overview and recent trends. *Eur. Urol.*, **71**, 96-108. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.06.010>
12. Bailey, C.E., Hu, C.Y., You, Y.N., Bednarski, B.K., Rodriguez-Bigas, M.A., Skibber, J.M., Cantor, S.B., Chang, G.J. (2015) Increasing disparities in age-related incidence of colon and rectal cancer in the United States, 1975-2010. *JAMA Surgery*, **150**, 17-22. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2014.1756>
13. Ghoncheh, M., Pournamdar, Z., Salehiniya, H. (2016) Incidence and mortality and epidemiology of breast cancer in the world. *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, **17**, 43-46. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2016.17.s3.43>
14. Lim, H., Devesa, S.S., Sosa, J.A., Check, D., Kitahara, C.M. (2017) Trends in thyroid cancer incidence and mortality in the United States, 1974-2013. *JAMA*, **317**, 1338-1348. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.2719>
15. Smith-Palmer, J., Takizawa, C., Valentine, W. (2019) Literature review of the burden of prostate cancer in Germany, France, the United Kingdom and Canada. *BMC Urology*, **19**, 19-35. <https://doi.org/10.1186/s12894-019-0448-6>
16. Roth, G.A., Huffman, M.D., Moran, A.E., Feigin, V., Mensah, G.A., Naghavi, M., Murray, C.J.L. (2015) Global and regional patterns in cardiovascular mortality from 1990 to 2013. *Circulation*, **132**, 1667-78. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.114.008720>
17. Global Burden of Disease Cancer Collaboration. (2017) Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of Life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015. *JAMA Oncology*, **3**, 524-548. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.5688>
18. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators (2016) Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*, **388**, 1459-1544. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31012-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31012-1)

19. Lopez-Suarez, A. (2019) Burden of cancer attributable to obesity, type 2 diabetes and associated risk factors. *Metab.: Clin. Exp.*, **92**, 136-146. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.10.013>
20. Pearce, N., Kromhout, H. (2014) Neurodegenerative disease: the next occupational disease epidemic? *Occupational and Environmental Medicine*, **71**, 594-595. <https://doi.org/10.1136/oemed-2013-101943>
21. Gaspari, L., Sampaio, D.R., Paris, F., Audran, F., Orsini, M., Neto, J.B., Sultan, C. (2012) High prevalence of micropenis in 2710 male newborns from an intensive-use pesticide area of Northeastern Brazil. *Int. J. Androl.*, **35**, 253-264. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2011.01241.x>
22. Sultan, C., Paris, F., Terouanne, B., Balaguer, P., Georget, V., Poujol, N., Jeandel, C., Lumbroso, S., Nicolas, J.C. (2001) Disorders linked to insufficient androgen action in male children. *Hum. Reprod.*, **7**, 314-322. <https://doi.org/10.1093/humupd/7.3.314>
23. Sultan, C., Gaspari, L., Kalfa, N., Paris, F. (2012) Clinical expression of precocious puberty in girls. *Endocr. Dev.*, **22**, 84-100. <https://doi.org/10.1159/000334304>
24. Ferguson, M., Lorenzen-Schmidt, I., Pyle, W.G. (2019) Bisphenol S rapidly depresses heart function through estrogen receptor- β and decreases phospholamban phosphorylation in a sex-dependent manner. *Sci. Rep.*, **9**, 15948. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52350-y>
25. Mustieles, V., Pérez-Lobato, R., Olea, N., Fernández, M.F. (2015) Bisphenol A: Human exposure and neurobehavior. *NeuroToxicology*, **49**, 174-184. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2015.06.002>
26. Harari, F., Barregard, L., Östling, G., Sallsten, G., Hedblad, B., Forsgard, N., Borné, Y., Fagerberg, B., Engström, G. (2019) Blood lead levels and risk of atherosclerosis in the carotid artery: results from a Swedish cohort. *Environ. Health Perspect.*, **127**, 127002. <https://doi.org/10.1289/EHP5057>
27. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans (2018) DDT, Lindane, and 2,4-D. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 113. International Agency for Research on Cancer (Lyon, France).
28. Kao, C.C., Que, D.E., Bongo, S.J., Tayo, L.L., Lin, Y.H., Lin, C.W., Lin, S.L., Gou, Y.Y., Hsu, W.L., Shy, C.G., Huang, K.L., Tsai, M.H., Chao, H.R. (2019) Residue levels of organochlorine pesticides in breast milk and its associations with cord blood thyroid hormones and the offspring's neurodevelopment. *Int J Environ Res Public Health*, **16**, 1438. <https://doi.org/10.3390/ijerph16081438>

29. Paris, C., Thaon, I., Hérin, F., Clin, B. Lacourt, A., Luc, A., Coureau, G., Brochard, P., Chamming's, S., Gislard, A., Galan, P., Hercberg, S., Wild, P., Pairon, J.C., Andujar, P. (2017) Occupational asbestos exposure and incidence of colon and rectal cancers in French men: the asbestos-related diseases cohort. *Environ Health Perspect.*, **125**, 409-415. <https://doi.org/10.1289/EHP153>
30. Warner, M., Mocarelli, P., Brambilla, P., Wesselink, A., Samuels, S., Signorini, S., Eskenazi, B. (2013) Diabetes, metabolic syndrome, and obesity in relation to serum dioxin concentrations: the Seveso women's health study. *Environ Health Perspect.*, **121**, 906-911. <https://doi.org/10.1289/ehp.1206113>
31. Morgenstern, R., Whyatt, R.M., Insel, B.J., Calafat, A.M., Liu, X., Rauh, V.A., Herbstman, J., Bradwin, G., Factor-Litvak, P. (2017) Phthalates and thyroid function in preschool age children: Sex specific associations. *Environ Int.*, **106**, 11-18. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.05.007>
32. Demeneix, B. (2014) *Losing our minds: How environmental pollution impairs human intelligence and mental health.* Universty Press, Oxford
33. Kalfa, N., Paris, F., Philibert, P., Orsini, M., Broussous, S., Fauconnet-Servant, N., Audran, F., Gaspari, L., Lehors, H., Haddad, M., Guys, J.M., Reynaud, R., Alessandrini, P., Merrot, T., Wagner, K., Kurzenne, J.Y., Bastiani, F., Bréaud, J., Valla, J.S., Lacombe, G.M., Dobremez, E., Zahhaf, A., Daures, J.P., Sultan, C. (2015) Is hypospadias associated with prenatal exposure to endocrine disruptors? A French collaborative controlled study of a cohort of 300 consecutive children without genetic defect. *Eur. Urol.*, **68**, 1023-1030. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.05.008>
34. Oudir, M., Chader, H., Bouzid, B., Bendisari, K., Latreche, B., Boudalia, S., Iguer-ouada, M. (2018) Male rat exposure to low dose of di(2-ethylhexyl) phthalate during pre-pubertal, pubertal and post-pubertal periods: Impact on sperm count, gonad histology and testosterone secretion. *Reprod. Toxicol.*, **75**, 33-39. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2017.11.004>
35. Riad, M.A., Abd-Rabo, M.M., Abd El Aziz, S.A., El Behairy, A.M., Badawy, M.M. (2018) Reproductive toxic impact of subchronic treatment with combined butylparaben and triclosan in weanling male rats. *J. Biochem. Mol. Toxicol.*, **32**, e22037. <https://doi.org/10.1002/jbt.22037>
36. Rittler, M., Castilla, E.E. (2002) Endocrine disruptors and congenital anomalies. *Cadernos de Saúde Pública, Rio de Janeiro*, **18**,421-428. <https://doi.org/10.1590/s0102-311x2002000200006>

37. Skakkebaek, N.E., Rajpert-De Meyts, E., Main, K.M. (2001) Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum. Reprod.*, **16**, 972-978. <https://doi.org/10.1093/humrep/16.5.972>
38. Sultan, C., Balaguer, P., Terouanne, B., Georget, V., Paris, F., Jeandel, C., Lombroso, S., Nicolas, J.-C. (2001) Environmental xenoestrogens, antiandrogens and disorders of male sexual differentiation. *Mol. Cell. Endocrinol.*, **178**, 99-105. [https://doi.org/10.1016/s0303-7207\(01\)00430-0](https://doi.org/10.1016/s0303-7207(01)00430-0)
39. Rochefort, H. (2017) Endocrine disruptors (EDs) and hormone-dependent cancers: Correlation or causal relationship? *C. R. Biologies*, **340**, 439-445. <https://doi.org/10.1016/j.crv.2017.07.007>
40. Samtani, R., Sharma, N., Garg, D. (2018) Effects of endocrine-disrupting chemicals and epigenetic modifications in ovarian cancer: a review. *Reprod. Sci.*, **25**, 7-18. <https://doi.org/10.1177/1933719117711261>
41. Soyer-Gobillard, M.O., Paris, F., Gaspari, L., Courtet, P., Sultan, C. (2015) Association between fetal DES-exposure and psychiatric disorders in adolescence/adulthood: evidence from a French cohort of 1002 prenatally exposed children. *Gynecol. Endocrinol.*, **32**, 25-29. <https://doi.org/10.3109/09513590.2015.1063604>
42. Van Cauwenbergh, O., Di Serafino, A., Tytgat, J., Soubry, A. (2020) Transgenerational epigenetic effects from male exposure to endocrine-disrupting compounds: a systematic review on research in mammals. *Clin Epigenetics*, **12**, 65. <https://doi.org/10.1186/s13148-020-00845-1>
43. Blus, L.J., Gish, C.D., Belisle, A.A., Prouty, R.M. (1972) Further analysis of the logarithmic relationship of DDE residues to eggshell thinning. *Nature*, **240**, 164-166. <https://doi.org/10.1038/240164b0>
44. Carlson, R. (1962) Silent spring. The Riverside Press, Boston (Houghton Mifflin Company), Cambridge (Massachusetts).
45. Chanin, P.R.F., Jefferies, D.J. (1978) The decline of the otter *Lutra lutra* in Britain: an analysis of hunting records and discussion of causes. *Biol. J. Linn. Soc.*, **10**, 305-328. <https://doi.org/10.1111/j.1095-8312.1978.tb00018.x>
46. Guillette, L.J.Jr., Gross, T.S., Masson, G.R., Matter, J.M., Percival, H.F., Woodward, A.R. (1994) Developmental abnormalities of the gonad and abnormal sex hormone concentrations in juvenile

- alligators from contaminated and control lakes in Florida. *Environ. Health Perspect.*, **102**, 680-688.
<https://doi.org/10.1289/ehp.94102680>
47. Hartsough, G.R., Burger, D. (1965) Encephalopathy of mink. I. Epizootiologic and clinical observations. *J. Infect. Dis.*, **115**, 387-392. <https://doi.org/10.1093/infdis/115.4.387>
48. Hutchinson, J.D., Simmonds, M.P. (1994) Organochlorine contamination in pinnipeds. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*, **136**, 123-167. https://doi.org/10.1007/978-1-4612-2656-7_4
49. Jefferies, D.J., French, M.C., Stebbings, R.E. (1974) Pollution and Mammals (Monk's Wood Experimental Station Report for 1972-73). N.E.R.C., Huntingdon.
50. Mason, C.F., Ford, T.C., Last, N.I. (1986) Organochlorine residues in British otters. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, **36**, 656-661. <https://doi.org/10.1007/BF01623565>
51. Sumpter, J.P., Jobling, S. (1995) Vitellogenesis as a biomarker for estrogenic contamination of the aquatic environment. *Environ. Health Perspect.*, **103**, 173-178. <https://doi.org/10.1289/ehp.95103s7173>
52. Angle, B.M., Do, R.P., Ponzi, D., Stahlhut, R.W., Drury, B.E., Nagel, S.C., Welshons, W.V., Besch-Williford, C.L., Palanza, P., Parmigiani, S., vom Saal, F.S., Taylor, J.A. (2013) Metabolic disruption in male mice due to fetal exposure to low but not high doses of bisphenol A (BPA): evidence for effects on body weight, food intake, adipocytes, leptin, adiponectin, insulin and glucose regulation. *Reprod. Toxicol.*, **42**, 256-268.
<https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2013.07.017>
53. Gioiosa, L., Palanza, P., Parmigiani, S., vom Saal, F.S. (2015) Risk evaluation of endocrine-disrupting chemicals: Effects of developmental exposure to low doses of bisphenol A on behavior and physiology in mice (*Mus musculus*). *Dose Response: An international Journal*, **13**.
<https://doi.org/10.1177/1559325815610760>
54. Vandenberg, L.N., Hunt, P.A., Myers, J.P., vom Saal, F. S. (2013) Human exposures to bisphenol A: mismatches between data and assumptions. *Rev. Environ. Health*, **28**, 37-58.
<https://doi.org/10.1515/reveh-2012-0034>

55. Chen Zee, E., Cornet, P., Lazimi, G., Rondet, C., Lochard, M., Magnier, A.M., Ibanez, G. (2013) Impact of endocrine disrupting chemicals on birth outcomes. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, **41**, 601-610. <https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2013.08.012>
56. Selevan, S.G., Kimmel, C.A., Mendola, P. (2000) Identifying critical windows of exposure for children's health. *Environ. Health Perspect.*, **108**, 451-455. <https://doi.org/10.1289/ehp.00108s3451>
57. Anway, M.D., Cupp, A.S., Uzumcu, M., Skinner, M.K. (2005) Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. *Science*, **308**, 1466-1469. <https://doi.org/10.1126/science.1108190>
58. Fénelichel, P., Brucker-Davis, F., Chevalier, N. (2015) The history of Distilbène® (Diethylstilbestrol) told to grandchildren — the transgenerational effect. *Annals of Endocrinology*, **76**, 253-259. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2015.03.008>
59. Mesnage, R., Antoniou, M.N. (2018) Ignoring adjuvant toxicity falsifies the safety profile of commercial pesticides. *Front. Public Health*, **5**, 361. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00361>
60. Mesnage, R., Defarge, N., Spiroux de Vendômois, J., Séralini, G.-E. (2014) Major pesticides are more toxic to human cells than their declared active principles. *BioMed Res. Int.*, **2014**, 179691. <https://doi.org/10.1155/2014/179691>
61. Defarge, N., Takács, E., Laura Lozano, V., Mesnage, R., Spiroux de Vendômois, J., Séralini, G.-E., Székács, A. (2016) Co-formulants in Glyphosate-Based Herbicides disrupt aromatase activity in human cells below toxic levels. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, **13**, 264. <https://doi.org/10.3390/ijerph13030264>
62. Mesnage, R., Bernay, B., Séralini, G.-E. (2013) Ethoxylated adjuvants of glyphosate-based herbicides are active principles of human cell toxicity. *Toxicology*, **313**, 122-128. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2012.09.006>
63. Srivastava, S., Mishra, S., Tripathi, R.D., Dwivedi, S., Gupta, D.K. (2006) Copper-induced oxidative stress and responses of antioxidants and phytochelatin in *Hydrilla verticillata* (L.f.) Royle. *Aquat. Toxicol.*, **80**, 405-415. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2006.10.006>
64. Magdaleno, A., Peralta Gavensky, M., Fassiano, A.V., Ríos de Molina, M.C., Santos, M., March, H., Moretton, J., Juárez, A. B. (2015) Phytotoxicity and genotoxicity assessment of imazethapyr herbicide

- using a battery of bioassays. *Environ. Sci. Pollut. Res.*, **22**, 19194-19202. <https://doi.org/10.1007/s11356-015-5103-5>
65. Health Canada. (2010) Imazethapyr - Proposed re-evaluation decision. Report N° PVRD2010-02, Pest management Regulatory Agency, Ottawa, Ontario. <https://healthcanada.gc.ca/pmra>
66. Ineris (2011) Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques : Cadmium et ses dérivés. <https://substances.ineris.fr/fr/substance/getDocument/2728>
67. Spehar, R.L., Anderson, R.L., Fiandt, J.T. (1978) Toxicity and bioaccumulation of cadmium and lead in aquatic invertebrates. *Environ. Pollut.*, **15**, 195-208. [https://doi.org/10.1016/0013-9327\(78\)90065-4](https://doi.org/10.1016/0013-9327(78)90065-4)
68. van Leeuwen, C.J., Luttmer, W.J., Griffioen, P.S. (1985) The use of cohorts and populations in chronic toxicity studies with *Daphnia magna*: a cadmium example. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, **9**, 26-39. [https://doi.org/10.1016/0147-6513\(85\)90031-4](https://doi.org/10.1016/0147-6513(85)90031-4)
69. Baldantoni, D., Morra, L., Zaccardelli, M., Alfani, A. (2016) Cadmium accumulation in leaves of leafy vegetables. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, **123**, 89-94. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2015.05.019>
70. U.S. Environmental Protection Agency (2001) IRIS (Integrated Risk Information System), Methylmercury (MeHg); CASRN 22967-92-6. https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0073_summary.pdf
71. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) (2007) Methylmercury. <https://apps.who.int/food-additives-contaminants-jecfa-database/chemical.aspx?chemID=3083>
72. Vineis, P., Saracci, R. (2015) Conflicts of interest matter and awareness is needed. *J. Epidemiol. Community Health*, **69**, 1018-1020. <https://doi.org/10.1136/jech-2014-205012>
73. Corporate Europe Observatory (2017) Nearly half the experts from the European Food Safety Authority have financial conflicts of interest. <https://corporateeurope.org/en/pressreleases/2017/06/nearly-half-experts-european-food-safety-authority-have-financial-conflicts>
74. Taz newspaper (2015) Wir sind nicht immer die Bösen. <https://taz.de/Kontrolle-von-Chemie-wie-Glyphosat!/5014865/>
75. Corporate Europe Observatory (2017) Conflicts of interest scandals at EFSA: a non-exhaustive chronology of recent events. <https://corporateeurope.org/en/food-and-agriculture/efsa/chronology>

76. Séralini, G.-E., Clair, E., Mesnage, R., Gress, S., Defarge, N., Malatesta, M., Hennequin D., Spiroux de Vendômois, J. (2012) Long term toxicity of a Roundup herbicide and a Roundup-tolerant genetically modified maize. *Food Chem. Toxicol.*, **50**, 4221-4231. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2012.08.005>
77. Gillam, C. (2017) *Whitewash: The story of a weed killer, cancer, and the corruption of science*. Island Press.
78. Sourcewatch (2018) International Life Science Institute.
https://www.sourcewatch.org/index.php/International_Life_Sciences_Institute
79. Krinsky, S., Gillam, C. (2018) Roundup litigation discovery documents: implications for public health and journal ethics. *J. Public Health Policy*, **39**, 318-326. <https://doi.org/10.1057/s41271-018-0134-z>
80. Meyer, H., Hilbeck, A. (2013) Rat feeding studies with genetically modified maize - a comparative evaluation of applied methods and risk assessment standards. *Env. Sci. Eur.*, **25**, 33-43. <https://doi.org/10.1186/2190-4715-25-33>
81. Blumenthal, D. (2003) Academic-industrial relationships in the life sciences. *N. Engl. J. Med.*, **349**, 2452-2459. <https://doi.org/10.1056/NEJMhpr035460>
82. Diels, J., Cunha, M., Manaia, C., Sabugosa-Madeira, B., Silva, M. (2011) Association of financial or professional conflict of interest to research outcomes on health risks or nutritional assessment studies of genetically modified products. *Food Policy*, **36**, 197-203. <https://doi.org/10.1016/j.foodpol.2010.11.016>
83. Lesser, L.I., Ebbeling, C.B., Goozner, M., Wypij, D., Ludwig, D.S. (2007) Relationship between funding source and conclusion among nutrition-related scientific articles. *PLoS Med.*, **4**, e5. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0040005>
84. Moses, H., Dorsey, E. R., Matheson, D.H., Thier, S.O. (2005) Financial anatomy of biomedical research. *JAMA*, **294**, 1333-1342. <https://doi.org/10.1001/jama.294.11.1333>
85. Myers, J.P., vom Saal, F.S., Akingbemi, B.T., Arizono, K., Belcher, S., Colborn, T., Chahoud, I., Crain, D.A., Farabollini, F., Guillette Jr, L.J., Hassold, T., Ho, S., Hunt, P.A., Iguchi, T., Jobling, S., Kanno, J., Laufer, H., Marcus, M., McLachlan, J.A., Nadal, A., Oehlmann, J., Olea, N., Palanza, P., Parmigiani, S., Rubin, B.S., Schoenfelder, G., Sonnenschein, C., Soto, A.M., Talsness, C.E., Taylor, J.A., Vandenberg, L.N., Vandenbergh, J.G., Vogel, S., Watson, C.S., Welshons, W.V., Zoeller, R.T. (2009) Why public health

- agencies cannot depend on good laboratory practices as a criterion for selecting data: The case of bisphenol A. *Environ. Health Perspect.*, **117**, 309-315. <https://doi.org/10.1289/ehp.0800173>
86. Trasande, L., Vandenberg, L.N., Bourguignon, J.P., Myers, J.P., Slama, R., vom Saal, F., Zoeller, R. T. (2016) Peer-reviewed and unbiased research, rather than 'sound science', should be used to evaluate endocrine-disrupting chemicals. *J. Epidemiol. Community Health*, **70**, 1051-1056. <https://doi.org/10.1136/jech-2016-207841>
87. Weber, S. Burtcher-Schaden, H. (2019) Detailed expert report on plagiarism and superordinated copy-paste in the Renewal Assessment Report (RAR) on Glyphosate. Expert Report CC BY-NC-ND 3.0 AT), European Parliament, Brussels. <https://www.greensefa.eu/files/doc/docs/298ff6ed5d6a686ec799e641082cdb63.pdf>
88. Gee, D., Grandjean, P., Hansen, S.F., van denHove, S., MacGarvin, M., Martin, J., Nielsen, G., Quist, D., Stanners, D. (2013). Late lessons from early warnings: science, precaution, innovation. Report N°1, European Environment Agency EEA, Copenhagen. <https://doi.org/10.2800/70069>
89. Dratwa, J. (2002) Taking risks with the precautionary principle: Food (and the environment) for thought at the European Commission. *J. Environ. Pol. Plan.*, **4**, 197–213. <https://doi.org/10.1002/jepp.110>
90. Aschner, M., Autrup, H., Berry, C.L., Boobis, A.R., Cohen, S.M., Dekant, W., Galli, C., Goodman, J.I., Gori, G.B., Greim, H.A., Kaminski, N.E., Klaassen, C.D., Klaunig, J.E., Lotti, M., Marquardt, H.W.J., Moretto, A. Pelkonen, O., Glenn Sipes, I., Wallace, K.B., Yamazaki, H. (2018) Obfuscating transparency? *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, **97**, A1-A3. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2018.07.004>
91. Séralini, G.-E., Cellier, D., Spiroux de Vendômois, J. (2007) New analysis of a rat feeding study with a genetically modified maize reveals signs of hepatorenal toxicity. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, **52**, 596-602. <https://doi.org/10.1007/s00244-006-0149-5>
92. Hauser, R., Skakkebaek, N.E., Hass, U., Toppari, J., Juul, A., Andersson, A.M., Kortenkamp, A., Heindel, J.J., Trasande, L. (2015) Male reproductive disorders, diseases, and costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European Union. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **100**, 1267-1277. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-4325>

93. Bellanger, M., Demeneix, B., Grandjean, P., Zoeller, R.T., Trasande, L. (2015) Neurobehavioral deficits, diseases, and associated costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European Union. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **100**, 1256-1266. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-4323>
94. Sciences citoyennes (2018) Citizen conventions are needed to define European research. <https://sciencescitoyennes.org/citizens-convention-are-needed-to-define-the-european-research/>
95. Piasecki, F., Testart, J., Fiorini, C., & Millot, G. (2018) Comprendre les conventions de citoyens. <https://sciencescitoyennes.org/convention-de-citoyens/>
96. Weiss, B., Stern, S., Cernichiari, E., Gelein, R (2005) Methylmercury contamination of laboratory animal diets. *Environ. Health Perspect.*, **113**, 1120–1122. <https://doi.org/10.1289/ehp.7816>
97. Mesnage, R., Defarge, N., Rocque, L.-M., Spiroux de Vendômois, J., Séralini, G.-E. (2015) Laboratory rodent diets contain toxic levels of environmental contaminants: Implications for regulatory tests. *Plos One*, **10**, e0128429. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0128429>
98. vom Saal, F.S., & Welshons, W.V. (2006) Large effects from small exposures. II. The importance of positive controls in low-dose research on bisphenol A. *Environ. Res.*, **100**, 50-76. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2005.09.001>
99. Zhang, Y., Dong, T., Hu, W., Wang, X., Xu, B., Lin, Z., Hofer, T., Stefanoff, P., Chen, Y., Wang, W., Xia, Y. (2019) Association between exposure to a mixture of phenols, pesticides, and phthalates and obesity: Comparison of three statistical models. *Environ. Int.*, **123**, 325-336. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.11.076>
100. Lukowicz, C., Ellero-Simatos, S., Régnier, M., Polizzi, A., Lasserre, F., Montagner, A., Lippi, Y., Jamin, E.L., Martin, J.-F., Naylies, C., Canlet, C., Debrauwer, L., Bertrand-Michel, J., Al Saati, T., Théodorou, V., Loiseau, N., Mselli-Lakhal, L., Guillou, H., Gamet-Payrastre, L. (2018) Metabolic effects of a chronic dietary exposure to a low-dose pesticide cocktail in mice: sexual dimorphism and role of the constitutive androstane receptor. *Environ. Health Perspect.*, **126**, 067007-1-067007-18. <https://doi.org/10.1289/EHP2877>

101. Spaggiari, D., Daali, Y., Rudaz, S. (2016) An extensive cocktail approach for rapid risk assessment of in vitro CYP450 direct reversible inhibition by xenobiotic exposure. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **302**, 41-51. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2016.04.013>
102. Di Poi, C., Costil, K., Bouchart, V., Halm-Lemeille, M.P. (2018). Toxicity assessment of five emerging pollutants, alone and in binary or ternary mixtures, towards three aquatic organisms. *Environ. Sci. Pollut. Res.*, **25**, 6122-6134. <https://doi.org/10.1007/s11356-017-9306-9>
103. Aumaitre, A., Aulrich, K., Chesson, A., Flachowsky, G., Piva, G. (2002) New feeds from genetically modified plants: substantial equivalence, nutritional equivalence and safety for animals and animal products. *Livestock Production Science*, **74**, 223-238. [https://doi.org/10.1016/S0301-6226\(02\)00016-7](https://doi.org/10.1016/S0301-6226(02)00016-7)
104. Cuhra, M. (2015) Review of GMO safety assessment studies: glyphosate residues in Roundup Ready crops is an ignored issue. *Environ. Sci. Eur.*, **27**, 20. <https://doi.org/10.1186/s12302-015-0052-7>
105. Nicolas, V., Oestreicher, N., Vélot, C. (2016) Multiple effects of a commercial Roundup® formulation on the soil filamentous fungus *Aspergillus nidulans* at low doses: evidence of an unexpected impact on energetic metabolism. *Environ. Sci. Pollut. Res.*, **23**, 14393-14404. <https://doi.org/10.1007/s11356-016-6596-2>
106. Mesnage R, Oestreicher N, Poirier F, Nicolas V, Boursier C, Vélot C. (2020) Transcriptome profiling of the fungus *Aspergillus nidulans* exposed to a commercial glyphosate-based herbicide under conditions of apparent herbicide tolerance. *Environ. Res.*, **182**, 109116. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109116>
107. Poirier, F., Boursier, C., Mesnage, R., Oestreicher, N., Nicolas, V., Vélot, C. (2017) Proteomic analysis of the soil filamentous fungus *Aspergillus nidulans* exposed to a Roundup formulation at a dose causing no macroscopic effect: a functional study. *Environ. Sci. Pollut. Res.*, **24**, 25933-25946. <https://doi.org/10.1007/s11356-017-0217-6>
108. Hill, C.E., Myers, J.P., Vandenberg, L.N. (2018) Nonmonotonic dose–response curves occur in dose ranges that are relevant to regulatory decision-making. *Dose Response: An international Journal*, **16**, 1559325818798282. <https://doi.org/10.1177/1559325818798282>

109. Delpierre, C., Lepeuple, J., Cordier S., Slama, R., Heude, B., Charles, M-A. (2016) DOHaD: epidemiological researches. *Médecine-Sciences*, **32**, 21-26. <https://doi.org/10.1051/medsci/20163201005>
110. Dupont, C., Kappeler, L., Saget, S., Grandjean, V., Lévy, R. (2019) Role of miRNA in the Transmission of Metabolic Diseases Associated With Paternal Diet-Induced Obesity. *Front. Genet.*, **10**, 337. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00337>
111. Safi-Stibler, S., Gabory, A. (2020) Epigenetics and the developmental origins of health and disease: Parental environment signalling to the epigenome, critical time windows and sculpting the adult phenotype. *Semin. Cell Dev. Biol.*, **97**, 172-180. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2019.09.00>
112. Sdonà, E., Brian, D., Malamitsi-Puchner, A. (2019) Impact of economic crises on offspring health and the developmental origins of health and disease concept. *Acta Paediatr.*, **109**, 453-459. <https://doi.org/10.1111/apa.15040>
113. de Theije, C.G.M., Wopereis, H., Ramadan, M., van Eijndthoven, T., Lambert, J., Knol, J., Garssen, J., Kraneveld, A.D., Oozeer R. (2014) Altered gut microbiota and activity in a murine model of autism spectrum disorders. *Brain Behav. Immun.*, **37**, 197-206. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2013.12.005>
114. Nilsen, F.M., Frank, J., Tulve, N.S. (2020) A systematic review and meta-analysis investigating the relationship between exposures to chemical and non-chemical stressors during prenatal development and childhood externalizing behaviors. *Int J Environ Res Public Health*, **17**, 2361. <https://doi.org/10.3390/ijerph17072361>
115. de Miranda, B.R., Greenamyre, J.T. (2020) Trichloroethylene, a ubiquitous environmental contaminant in the risk for Parkinson's disease. *Environ. Sci. Process Impacts*, **22**, 543-554. <https://doi.org/10.1039/c9em00578a>
116. Maradonna, F., Carnevali, O. (2018) Lipid metabolism alteration by endocrine disruptors in animal models: an overview. *Front. Endocrinol.*, **9**, 654. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00654>
117. Street, M.E., Bernasconi, S. (2020) Endocrine-disrupting chemicals in human fetal growth. *Int. J. Mol. Sci.*, **21**, 1430. <https://doi.org/10.3390/ijms21041430>
118. La Merrill, M.A., Vandenberg, L.N., Smith, M.T., Goodson, W., Browne, P., Patisaul, H. B., Guyton, K.Z., Kortenkamp, A., Cogliano, V.J., Woodruff, T.J., Rieswijk, L., Sone, H., Korach, K.S., Gore, A.C., Zeise, L.,

- Zoeller, R. T. (2020) Consensus on the key characteristics of endocrine-disrupting chemicals as a basis for hazard identification. *Nat. Rev. Endocrinol.*, **16**, 45-57. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0273-8>
119. Koppel, N., Maini Rekdal, V., Balskus, E.P. (2017) Chemical transformation of xenobiotics by the human gut microbiota. *Science*, **356**, eaag2770. <https://doi.org/10.1126/science.aag2770>
120. Lozano, V.L., Defarge, N., Rocque, L.-M., Mesnage, R., Hennequin, D. Cassier, R., Spiroux de Vendômois, J., Panoff, J.-M., Séralini, G.-E., Amiel, C. (2018) Sex-dependent impact of Roundup on the rat gut microbiome. *Toxicol. Rep.*, **5**, 96-107. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2017.12.005>
121. Duke, S.O., Baerson, S.R., Rimando, A.M. (2003) Herbicides: glyphosate. In: Plimmer, J.R., Gammon, D.W., Ragsdale, N.N. (eds) Encyclopedia of agrochemicals. John Wiley & Sons, New York, pp 708-869.
122. Shaner, D.L., Anderson, P.C., Stidham, M.A. (1984) Imidazolinones: potent inhibitors of acetohydroxyacid synthase. *Plant Physiol.*, **76**, 545-546. <https://doi.org/10.1104/pp.76.2.545>
123. Franklin, C.L., Ericsson, A.C. (2017) Microbiota and reproducibility of rodent models. *Lab. Anim.*, **46**, 114-122. <https://doi.org/10.1038/lab.1222>
124. Shelnutt, S., Kind, J., Allaben, W. (2013) Bisphenol A: Update on newly developed data and how they address NTP's 2008 finding of "Some Concern". *Food Chem. Toxicol.*, **57**, 284-295. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.03.027>
125. US Environmental Protection Agency (1988) IRIS (Integrated Risk Information System), Bisphenol A; CASRN 80-05-07. https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0356_summary.pdf
126. vom Saal, F.S., Hughes, C. (2005) An extensive new literature concerning low-dose effects of bisphenol A shows the need for a new risk assessment. *Environ. Health Perspect.*, **113**, 926-933. <https://doi.org/10.1289/ehp.7713>
127. N'Tumba-Byn, T., Moison, D., Lacroix, M., Lecureuil, C., Lesage, L., Prud'homme, S. M., Pozzi-Gaudin, S., Frydman, R., Benachi, A., Livera, G., Rouiller-Fabre, V., Habert, R. (2012) Differential effects of bisphenol A and diethylstilbestrol on human, rat and mouse fetal leydig cell function. *PLoS One*, **7**, e51579. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0051579>

128. Meuleman, L., in't Veld, R.J. (2010). Key problems of long-term decision-making - Impact of "early warnings, late decision". In: in't Veld, R.J. (ed) Knowledge democracy: Consequences for science, politics, and media. Springer-Verlag, Berlin, pp 266-267.

Tableau 1. Doses LOAEL déterminées après 7 jours d'exposition des plantes*Hydrilla verticillata* au cuivre dans le milieu aquatique^a

Paramètre biologique	LOAEL (µM)
Diminution de la biomasse	5
Teneur en chlorophylle	1
Peroxydation lipidique	1
Fuite ionique d'enveloppe cellulaire	0.1
Activité de dismutase de superoxyde	1
Activité de réductase de glutathion	0.1
Activité de peroxydase de glutathion	0.1
Activité catalase	0.1

^a Ces données proviennent de la référence [63]

Tableau 2. Doses LOAEL déterminées sur divers organismes exposés à l'herbicide imazethapyr ^a

Organisme	Paramètre biologique	LOAEL (mg/L)
<i>Lactuca sativa</i> (laitue)	Croissance (au jour 5)	10 (concentration la plus faible sélectionnée)
<i>Allium cepa</i> (oignon)	Genotoxicité (au jour 4) : test du micronoyau	0,001 ^b (NOAEL = 0,0001)
<i>A. cepa</i>	Genotoxicité (au jour 4) : aberrations chromosomiques	0,01 ^c (NOAEL = 0,001)
<i>Salmonella typhimurium</i> (bactérie)	Genotoxicité (au jour 3): Test d'Ames	NOAEL = 100 mg/L (dose la plus élevée testée)
<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> (algue verte)	Croissance (au jour 4)	1 ^d (NOAEL = 0,5)

^a Ces données proviennent de la référence [64]

^b aucune concentration comprise entre 0,0001 et 0,001 n'a été testée.

^c aucune concentration comprise entre 0,001 et 0,01 n'a été testée.

^d aucune concentration comprise entre 0,5 et 1 n'a été testée.

Tableau 3. Impact sur la croissance de divers organismes exposés pendant 4 jours à l'herbicide imazethapyr sous deux formulations commerciales.

Organisme	Formulation	EC ₅₀ (mg/L)	Référence
<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> (Algue verte)	V ^a	1.05	[64]
<i>P. subcapitata</i>	2ASU ^b	22.4	[65]
<i>Anabaena flos-aquae</i> (Cyanobactérie)	2ASU	4.8	[65]
<i>Navicula pelliculesa</i> (Diatomée)	2ASU	22.9	[65]

^a V: Verosil Agrofina contenant 10,6 % de l'ingrédient actif imazethapyr.

^b 2ASU : 22,2 % de l'ingrédient actif imazethapyr.