

Regards

L'étude Séralini et ce qu'elle nous apprend sur la toxicologie réglementaire

David Demortain

Sociologue, Inra, UR1326 Sciences en Société, 77420 Champs-sur-Marne, France

Mots-clés :

Séralini ; OGM ;
pesticides ;
toxicologie
réglementaire ;
protocoles de test

Résumé – La publication, dans *Food and Chemical Toxicology* en septembre 2012, de l'étude du professeur Gilles-Éric Séralini testant le NK603 et le Roundup sur des rats pendant deux ans et, plus encore, la disqualification rapide de cette étude par les experts et autorités sanitaires montrent que les connaissances prises en compte dans l'évaluation publique des risques sont sélectionnées dans un ensemble plus vaste de recherches et d'études en toxicologie. L'affaire Séralini montre aussi qu'en matière d'OGM, cette sélection et les normes à partir desquelles elle est faite – les protocoles de tests réglementaires – sont l'objet d'un conflit : les scientifiques qui travaillent en toxicologie réglementaire insistent sur l'impératif de respecter ces normes historiques, qui définissent leur expertise ; ceux qui se situent en recherche fondamentale rechignent à entrer en toxicologie réglementaire, d'autant que celle-ci semble codifiée et d'intérêt scientifique limité. La difficulté actuelle à rapprocher la recherche en toxicologie et la toxicologie réglementaire, pour faciliter la construction de protocoles à la fois fiables et innovants, est le produit de ce contexte.

Keywords:

Séralini; GMOs;
pesticides;
regulatory toxicology;
test protocols

Abstract – The Séralini study and what it tells us about regulatory toxicology. The publication of a two-year study by Professor Séralini in *Food and Chemical Toxicology* in September 2012 assessing the toxicity of NK603 and Roundup in rats, as much as its unanimous rejection by GM risk assessment experts and agencies such as EFSA or ANSES, reveal the work and stakes involved in demarcating the knowledge that is considered relevant in evaluating risks. The whole controversy shows that this process is, as far as GMOs are concerned, increasingly contentious. Scientists used to acting as risk assessment experts emphasize the necessary respect of historically-constructed norms and protocols, thereby defending their expertise and professionalism. They do so at the expense of those other scientists who do not traditionally engage with risk assessment: as regulatory toxicology appears to become an increasingly codified exercise and one of limited research interest, the latter become reluctant to participate in risk assessment. This situation is at the root of the current difficult reconnection of toxicity research and regulatory toxicology to design original yet valid protocols.

Le 19 septembre 2012, les médias nationaux annonçaient les résultats frappants d'une étude testant l'OGM NK603 et le pesticide Roundup sur des rats pendant deux ans¹. L'étude, conduite par l'équipe du professeur

Gilles-Éric Séralini de l'Université de Caen et publiée dans une revue de toxicologie de premier rang, *Food and Chemical Toxicology*, accréditait l'idée que les substances en question étaient cancérigènes. L'étude est depuis devenue aussi célèbre pour ses résultats et son protocole original que pour le rejet unanime dont elle a fait l'objet. Dès le mois d'octobre, le Haut comité des biotechnologies (HCB) et l'Agence nationale de sécurité sanitaire française (ANSES) en rejetaient les conclusions, puis l'Autorité européenne de sécurité des aliments (AES) en novembre. Cette étude à trois millions d'euros ne sera donc pas considérée en évaluation des risques et ne justifiera pas de reconsidérer l'autorisation dont bénéficient ces produits.

Auteur correspondant : demortain@inra-ifris.org

¹ Cette note s'appuie sur des recherches conduites dans le cadre du projet ANR COBINA (Connaissances biologiques et normes d'action publique) coordonné par Pierre-Benoît Joly. Les résultats de ces recherches sont présentés dans un article à paraître dans la revue *Science Technology & Human Values*, intitulé « Regulatory toxicology in controversy ». Voir, à propos du projet COBINA, le compte rendu dans *NSS* du colloque « Les OGM face aux nouveaux paradigmes de la biologie » (Paris, 11-12 février 2009) : *NSS*, 18, 4, 465-467, 2010.

Je ne reviens pas ici sur les raisons du rejet de l'étude, amplement détaillées par les agences qui ont pris cette décision. Ce qui frappe dans cette affaire et que je veux essayer d'éclairer ici, c'est la rigueur du contrôle sur les connaissances entrant en évaluation des risques ou, en d'autres termes, la frontière bien gardée qui délimite ce qu'est la toxicologie réglementaire par rapport au reste des connaissances toxicologiques.

La frontière entre toxicologie réglementaire et le reste

Ce que le professeur Séralini expérimente malgré lui, et ce que nous découvrons tous, c'est qu'on ne peut pas faire n'importe quoi en toxicologie réglementaire. Cette toxicologie est profondément infusée par des normes plus ou moins formelles, qui fonctionnent comme des critères extrêmement efficaces pour juger de la validité des connaissances toxicologiques. Il n'a d'ailleurs pas fallu plus de quelques heures aux experts de la toxicologie réglementaire pour déclasser l'étude de l'équipe de Gilles-Éric Séralini. Vingt-quatre heures après les premiers articles de presse relatant les résultats, on apprenait que la souche de rats utilisée développe spontanément des tumeurs ; qu'il aurait fallu faire des groupes de 50 plutôt que de 20 rats ; que le test statistique utilisé pour analyser les résultats ne faisait pas partie de ceux communément admis...

Cela montre que les critères de ce qu'est une bonne étude pour l'évaluation des risques existent. Ils sont explicites et partagés par une communauté d'experts qui les appliquent de manière effective. Rien d'étonnant à cela d'ailleurs, si l'on songe que ce genre d'évaluation d'études toxicologiques se pratique de manière routinière. Un outil existe d'ailleurs pour le faire de manière plus rapide et objective, la cotation de Klimisch, qui propose un ensemble de critères à partir desquels la fiabilité des recherches peut être notée, pour faire le tri dans la somme de la littérature scientifique à considérer. Les études qui obtiennent la note 3 (non fiable) ou 4 (non évaluable) étant alors exclues des références scientifiques mobilisées pour l'évaluation du risque.

C'est à ce type de crible que l'étude Séralini est passée, et l'universitaire caennais savait qu'elle le serait. Tout porte à croire que son but était de s'attaquer à ces critères et normes, en utilisant le protocole standard le plus communément pratiqué – le test à 90 jours selon la ligne directrice n° 408 de l'Organisation de coopération et de développement économique (OCDE) – en l'étendant à deux ans pour révéler ce qui reste dissimulé à nos yeux lorsqu'on arrête l'expérimentation à trois mois. Le problème est qu'il existe aussi des lignes directrices (n° 451, n° 453) et toutes sortes de conventions pour les études à

deux ans, vis-à-vis desquelles son protocole n'était pas conforme. Il y a (en partie) perdu sa crédibilité de toxicologue et son pari de porter la critique dans la toxicologie réglementaire.

Il reste à comprendre d'où vient cet attachement à des protocoles standards, à l'utilisation de certaines lignées de rats, à des durées conventionnelles de 90 jours ou autres « bonnes pratiques de laboratoire ». Comment s'est forgé et maintenu l'accord sur le respect nécessaire de ces normes ? Pourquoi cette difficulté à se mettre d'accord publiquement sur des protocoles *ad hoc* pour départager les hypothèses discordantes sur les risques des organismes génétiquement modifiés (OGM) et des pesticides aujourd'hui publiquement exposées ?

Histoire de protocoles

La toxicologie réglementaire, celle qui est pratiquée pour et dans le cadre de la régulation de produits comme les médicaments, les additifs alimentaires, les pesticides, les plantes génétiquement modifiées aussi, est une recherche qu'on dirait aujourd'hui « appliquée » ou « finalisée ». Ses pratiques expérimentales se sont forgées initialement dans des cercles relativement restreints de pharmacologues et de spécialistes d'hygiène industriels qui travaillaient étroitement avec des utilisateurs de leurs évaluations : des associations industrielles d'abord (dès la première partie du siècle dernier, il s'agissait de déterminer les conditions dans lesquelles les travailleurs pourraient continuer à être exposés à des substances chimiques sans risquer leur santé), l'armée américaine ensuite (pour tester les substances chimiques utilisées sur les champs de bataille) et les agences chargées de contrôler l'usage des produits chimiques enfin.

Autre implication de ce caractère de science appliquée au contrôle : les connaissances de la toxicologie ne sont ni abstraites ni théorisées – ni facilement enseignées d'ailleurs. Elles sont infiniment pratiques et ancrées dans l'expérience. L'expertise d'un toxicologue est d'abord et avant tout d'avoir fait des tests, d'avoir analysé beaucoup de molécules, de prédire ce que leur profil chimique recèle comme effets indésirables, et de choisir les bonnes espèces animales, durées, températures des cages, dosages, etc., pour révéler et quantifier ces effets – et notamment la dose à partir de laquelle ils apparaissent, pour mieux définir celle à laquelle on pourra exposer les humains. Cette expérience se transmet de toxicologue à toxicologue et, en partie, par des publications scientifiques. C'est ce capital intangible qui donne à la toxicologie sa crédibilité et sa légitimité comme science pour l'évaluation des risques.

Ce double caractère finalisé et pratique rend la codification des tests presque nécessaire pour la toxicologie.

Formaliser les conventions de la toxicologie revient à formaliser une expertise, et donc à la protéger ; elle permet d'accroître la comparabilité et la reproductibilité des études et, *in fine*, l'acceptabilité des décisions prises sur leur base.

La codification a démarré doucement à la fin de la Seconde Guerre mondiale, produisant peu à peu un nombre assez grand de normes plus ou moins formalisées. C'est dans les années 1950, au cœur d'un petit réseau de pharmacologues liant l'agence américaine de la Food and Drug Administration (FDA) et quelques centres universitaires, que l'on a défini des paramètres tels que la durée appropriée des tests sur animaux (14, 28, 90 jours...). Ces durées et d'autres conventions expérimentales ont été explicitées dans un article publié par une revue de toxicologie, qui devint un manuel de fait et une quasi-ligne directrice². Pour ce qui concerne les études à 90 jours (qui restent, au grand dam de Séralini et d'autres chercheurs, les plus courantes pour l'évaluation des risques sanitaires posés par les plantes génétiquement modifiées), il fut estimé que la toxicité sous-aigüe se révèle bon an mal an dans une durée équivalant à 10 % de l'espérance de vie des rats. Celle-ci étant de deux ans environ, 90 jours semblait une durée suffisante et appropriée.

Comme on le voit, les protocoles de toxicologie sont fondés sur des choix pragmatiques, guidés par l'expérience et acceptés par convention par les acteurs concernés : ceux qui demandent les études, ceux qui les font et ceux qui les évaluent. En effet, les souvenirs des toxicologues de l'époque montrent que ces pratiques étaient discutées et stabilisées dans des réunions plutôt confidentielles – on se souciait moins de transparence à l'époque, et les produits chimiques n'étaient pas une préoccupation publique – et tripartites, réunissant agents de la FDA, entreprises propriétaires du produit et toxicologues universitaires conduisant l'étude pour les uns ou (et) pour les autres.

La codification des protocoles s'est nettement accélérée à partir des années 1970. Des lignes directrices ont commencé à être élaborées dans des comités d'experts, par exemple au sein de la National Academy of Sciences américaine ou de l'Organisation mondiale de la santé. Les pays signataires du traité de l'OCDE se sont mis d'accord pour que l'OCDE lance un programme d'élaboration de lignes directrices définissant les protocoles de tests standards, ou *test guidelines*, acceptables en droit par tous les gouvernements signataires dans un régime de reconnaissance mutuelle des données. La ligne directrice n° 408 de l'OCDE pour les études à 90 jours, adoptée en 1981, définit ainsi précisément les espèces animales à utiliser

² Lehman, A.J., Woodard, L., Fitzhugh, D., Nelson, J., 1949. Procedures for the appraisal of the toxicity of chemicals in food, *Food Drugs and Cosmetics Law Journal*, 4, 3, 412-434.

préférentiellement, le poids moyen des animaux sélectionnés, la température des cages, le nombre minimal par groupe (20), le nombre de dosages à tester (au moins 3), le nombre de jours d'observation (90)...

Les toxicologues qui valorisent la dimension « recherche » de cette discipline par opposition au travail d'évaluation réglementaire de la toxicité se tiennent à distance de ces normes. Ils parlent de « toxicologie de cuisine » pour mieux discréditer cette manière d'évaluer sans réfléchir. Les autres se sont accommodés de cette entreprise de codification, à partir du moment où ils étaient assurés de la contrôler et d'en bénéficier ; autrement dit, à partir du moment où ils étaient les auteurs des protocoles (et beaucoup d'universitaires se sont lancés avec leurs étudiants dans le développement intensif de tests à compter des années 1980), et où la maîtrise de ceux-ci leur permettait de se rendre utiles à l'industrie et/ou aux autorités réglementaires. Dans un monde où aucune loi ne définit la toxicologie comme un service rendu à la société – et donc les toxicologues comme un groupe professionnel –, où peu de diplômes et de certificats définissent ce qu'est un bon toxicologue et le mettent à l'abri de concurrents potentiels, les lignes directrices sont investies de cet enjeu d'ampleur : elles professionnalisent la toxicologie. Elles en font une expertise à part, incommensurable et nécessaire.

L'évaluation des risques des OGM hérite de cette histoire de la codification des pratiques de la toxicologie. C'est à l'OCDE, en repartant des conventions de l'évaluation des additifs alimentaires (les mêmes toxicologues étaient à l'œuvre dans plusieurs domaines) que l'on a commencé à spécifier l'approche de la toxicité possible des OGM. D'autres institutions s'y sont ensuite consacrées, notamment la Commission européenne et l'AESA. À la reconnaissance précoce du fait que l'on ne pouvait appliquer tels quels les protocoles d'évaluation des risques chimiques à des plantes ou à des aliments entiers, a succédé l'idée qu'il était possible de recourir aux protocoles standards des études à 90 jours (moyennant quelques évolutions en matière d'administration des aliments, d'introduction d'un comparateur – test contre un aliment équivalent non génétiquement modifié...). Bref, la toxicologie alimentaire s'est portée sur un nouveau domaine et de nouveaux objets, l'annexant à son territoire d'expertise.

La toxicologie réglementaire en controverse

L'expression publique de doutes sur la sécurité des OGM et sur la manière dont on les évalue a eu un effet inattendu sur la toxicologie. Elle a polarisé les positions vis-à-vis de ses normes.

D'un côté, les toxicologues-experts, sentant le cœur de leur expertise attaqué par des arguments sur la toxicité venant de militants, ont survalorisé leur maîtrise des normes formelles et informelles de la toxicologie réglementaire. Déjà en 2007, Séralini avait publié un article réanalysant la toxicité d'un produit Monsanto³. Des sommités mondiales de la toxicologie réglementaire s'étaient empressées de disqualifier son étude⁴, notamment parce que celle-ci, déjà, n'employait pas les méthodes agréées. Au même moment, des toxicologues-experts de l'AESA publiaient un rapport épais qui réaffirmait la valeur des études à 90 jours (pour signaler des problèmes de sécurité) et la compétence des toxicologues pour les mettre sur pied et en interpréter les résultats biologiques et statistiques⁵. Les toxicologues-experts tendent aussi à mettre en avant la nécessité de modifier les protocoles réglementaires de manière incrémentale, à la marge, en respectant l'acquis historique. Ils insistent sur l'impératif de leur validation et de leur harmonisation (avant celui de l'innovation) et ils portent une attention plus grande à leur coût (en termes financiers et en nombre d'animaux sacrifiés) ainsi qu'aux implications juridiques de leurs résultats.

De l'autre côté, les toxicologues non réglementaires se sont lassés d'investir dans la maîtrise coûteuse de ces normes, et ont fini par prendre de la distance avec cet exercice qui incarne pour eux une toxicologie au rabais. Il est devenu fréquent d'entendre les chercheurs intéressés par les phénomènes de toxicité (mais ne participant pas à l'évaluation réglementaire des risques) dire qu'eux ne font pas de toxicologie réglementaire.

En d'autres termes, la codification de la toxicologie réglementaire, dans un contexte de controverse sur les hypothèses à tester en matière de nocivité des OGM, a agrandi le fossé entre toxicologie réglementaire et toxicologie de recherche. Le respect des protocoles standards marque la frontière.

L'inconvénient de cette situation pour la toxicologie réglementaire est d'apparaître comme conservatrice et d'être prise au piège d'une critique positiviste selon

laquelle elle ne peut rien voir puisqu'elle ne regarde pas au bon endroit. L'inconvénient plus général pour le débat sur les OGM est que l'évolution vers des protocoles différents se trouve retardée ou se fait en dehors de l'espace de l'évaluation des risques, sans les moyens que les agences sanitaires pourraient y consacrer. Cela explique qu'il ait fallu attendre si longtemps (par rapport au début des débats sur les risques des OGM) pour voir apparaître des études à deux ans.

Il serait malencontreux de laisser penser qu'il y a quelque chose de répréhensible à normaliser les tests. Les protocoles incarnent tout ce qu'il y a de fonctionnel et d'utile dans la toxicologie. Les experts qui se sont employés à les forger ont rendu un service important, en permettant l'évaluation routinière de nombreux produits et en exécutant un travail d'intérêt public fastidieux.

Pour autant, cela ne doit pas nous empêcher de reconnaître que le haut degré de normalisation de l'exercice de la toxicologie s'est fait sur une base relativement étroite en termes de participants et d'hypothèses de toxicité considérées. Surtout, l'affaire Séralini montre que les protocoles de tests ne peuvent plus être approchés uniquement comme des outils de décisions réglementaires confidentielles, mais qu'ils sont des supports de débat public. Elle appelle à une conception conjointe, et peut-être même publique, de protocoles par des chercheurs et des experts des lignes directrices, mobilisant l'imagination des premiers et l'expérience des seconds, et requiert d'adapter le fonctionnement des comités d'experts, des agences sanitaires ou des organismes de normalisation internationaux pour qu'ils soient des lieux propices à une telle rencontre.

Remerciements

Je remercie Pierre-Benoît Joly pour ses commentaires sur une version antérieure de ce texte, ainsi qu'une toxicologue (réglementaire) anonyme.

³ Séralini, G.E., Cellier, D., de Vendomois, J.S., 2007. New analysis of a rat feeding study with a genetically modified maize reveals signs of hepatorenal toxicity, *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 52, 4, 596-602.

⁴ Doull, J., Gaylor, D., Greim, H., Lovell, D., Lynch, B., Munro, I., 2007. Report of an expert panel on the reanalysis by of a 90-day study conducted by Monsanto in support of the safety of a genetically modified corn variety (MON 863), *Food and Chemical Toxicology*, 45, 11, 2073-2085.

⁵ Alink, G., Barlow, S., Cockburn, A., Flachowsky, G., Knudsen, I., Kuiper, H., Massin, D.P., Pascal, G., Peijnenburg, A., Phipps, R., Pöting, A., Poulsen, M., Seinen, W., Spielmann, H., van Loveren, H., Williams, A., Andersson, H.C., Arpaia, S., Bartsch, D., Casacuberta, J., Davies, H., de Loose, M., Hendriksen, N., Herman, L., Karenlampi, S., Kiss, J., Kryspin-Sørensen, I., Kuiper, H., Nes, I., Panopoulos, N., Perry, J., Pöting, A., Schiemann, J., Seinen, W., Sweet, J., Wal, J.M., 2008. Safety and nutritional assessment of GM plants and derived food and feed: the role of animal feeding trials, *Food and Chemical Toxicology*, 46, S2-S70.