

Commentaire de l'Anses sur la synthèse « le cadre déontologique de l'Anses à l'épreuve des questions sensibles » du Comité de déontologie et de prévention des conflits d'intérêt de l'agence

Le Comité de déontologie et de prévention des conflits d'intérêts de l'Anses (CDPCI) est une instance qui formule des avis sur saisine en vue de se « prononce[r] sur le respect des principes déontologiques applicables à l'agence, à ses personnels et à ses collaborateurs occasionnels » (termes du Code de la Santé publique, article L.1313-9). Le travail objet de la présente note se situe dans un contexte différent puisque la synthèse « questions sensibles » relève d'une contribution libre du Comité, qu'elle se fonde sur une réflexion personnelle que l'une de ses membres a menée à partir de textes de nature variée (textes réglementaires, articles de presse, avis de l'Agence, décisions juridiques...) et d'auditions, et que les recommandations formulées n'engagent qu'une partie des membres du CDPCI.

De ce fait, l'Anses remercie les membres du comité pour cette contribution et souhaite, par cette note, partager l'analyse qu'elle en fait, tant au plan des convergences de vue que des éléments sur lesquels elle estime nécessaire d'apporter des compléments d'information, voire des rectifications. Elle souhaite rendre ces travaux publics et elle tiendra informés par les voies habituelles le CDPCI et le conseil d'administration de l'Agence des suites qu'elle pourrait donner aux recommandations formulées.

L'agence constate d'abord que plusieurs recommandations portées dans la synthèse « questions sensibles » font écho à des préoccupations déjà identifiées et même portées concrètement par l'Anses de plus ou moins longue date, et viennent donc la conforter dans ses actions.

Il en va ainsi des orientations suivantes :

- *L'enjeu de développer la capacité de l'Anses à définir et mettre en place des études et recherches.* Les moyens qu'elle peut y consacrer aujourd'hui pour ce faire étant limités (environ 1 million d'euros par an sur l'ensemble des sujets de l'agence), l'Anses s'investit dans la durée sur des projets au niveau européen. Elle porte ainsi actuellement la proposition d'un partenariat au sein du 9^{ème} programme cadre européen « Horizon Europe » qui disposera d'un budget conséquent pour faire progresser l'évaluation des produits chimiques (projet « PARC »).
- *La nécessité de doter le programme national de recherche en environnement santé travail (PNR EST), que l'Anses met en œuvre, d'un budget suffisant.* Malgré ses appels répétés, l'Anses constate que les dotations financières permettant d'alimenter ce programme sont stagnantes, alors que le taux de succès d'environ 10% est beaucoup trop bas, ce qui peut décourager les initiatives de recherche permettant de répondre aux questions soulevées dans les travaux d'expertise. Les actions de l'agence dans ce domaine n'ont pas encore produit l'effet escompté.
- *Le développement des travaux scientifiques de l'Anses en matière d'analyse socio-économique.* En réponse à une orientation de son contrat d'objectifs et de performance, et après la réalisation d'une étude préalable, l'Anses va étendre ses activités dans ce domaine. Elle va ainsi constituer courant 2021 un comité d'experts spécialisés en analyse socio-économique et accroître ses moyens humains pour en coordonner les travaux, à commencer

par la mise en place de guides méthodologiques. Pour autant, l'agence n'a pas pour rôle, comme cela est suggéré par le rapport « questions sensibles », d'investir le champ de l'analyse socio-politique.

- *La production et la publication d'importants travaux méthodologiques du Conseil scientifique de l'agence sur les méthodes de pesée du poids des preuves en analyse de la littérature scientifique, d'une part, et la prise en compte des incertitudes, d'autre part.* Ces travaux s'inscrivent dans les suites d'un rapport du groupe de travail MER (pour méthodologies en évaluation des risques) du Conseil scientifique. Un travail sur les modalités d'un déploiement systématique se poursuit pour leur implantation précise dans les textes de référence et procédures de l'Anses. L'agence a aussi engagé avec son Conseil scientifique deux autres groupes de travail, l'un relatif à la prise en compte de l'exposome dans les travaux d'expertise et d'autres métiers de l'agence, et l'autre relatif à la crédibilité de l'expertise scientifique, qui notamment va examiner les processus mis en œuvre dans un certain nombre de sujets controversés.
- *L'intérêt et le développement, auquel l'Anses contribue, d'approches groupées visant à traiter un ensemble de substances chimiques appartenant à une même famille (groupes fonctionnels similaires), qui présente un intérêt majeur dans le cadre d'une réglementation d'enregistrement (cas de la réglementation REACH).* Dans le cadre d'une réglementation d'autorisation préalable à la mise sur le marché, une telle approche pose toutefois clairement un problème d'exercice de la responsabilité première de l'industriel qui sollicite une autorisation.
- *La mise en place d'une stratégie pour la phytopharmacovigilance (PPV¹).* Un document stratégique a été élaboré pour la période 2019-2021 et va être prochainement actualisé.
- *La conceptualisation et la structuration de la séparation entre l'évaluation scientifique et la décision.* Rendue indispensable par la série de transferts de responsabilités en matière de prise de décision depuis les ministères vers l'Anses intervenue ces dernières années (produits phytopharmaceutiques en 2015, biocides en 2016, loi ASAP en 2020), cette séparation est déjà ancrée dans l'organisation et dans les méthodes de travail des entités concernées par ce sujet et dans les processus qualité de l'agence.

Sur ces derniers points, l'Anses souhaite insister sur le fait que la séparation fonctionnelle et déontologique des activités de vigilance et de décision réglementaire est effective et ce, comme le souligne le rapport, depuis la mise en place même de la PPV². L'organisation adoptée dicte au quotidien la conduite à tenir en termes d'analyse des signalements (relevant de la direction chargée de l'évaluation des risques, la DER) puis d'exploitation de ceux-ci dans l'adaptation des conditions des AMM (relevant de la direction chargée des autorisations de mise sur le marché, la DAMM), voire de réévaluation des produits à l'issue de la fixation de ces nouvelles conditions (relevant de la direction de l'évaluation des produits réglementés, la DEPR).

L'Anses ne partage donc pas la recommandation du CDPCI de limiter les échanges entre la PPV et les acteurs en charge de l'évaluation des produits phytopharmaceutiques, qui viendrait en complète contradiction avec l'efficacité scientifique escomptée de la synergie entre PPV et DEPR. De plus cette proposition du CDPCI est contestable au plan scientifique car l'essence d'un dispositif

¹ Au sujet de la PPV, l'Anses signale que, contrairement à ce que les travaux du CDPCI mentionnent, elle n'a pas traité aux pesticides dans leur acception large (qui regroupe les produits phytopharmaceutiques mais aussi les biocides et les antiparasitaires en médicament vétérinaire) mais uniquement les produits phytopharmaceutiques.

² La PPV est un dispositif mis en place par les pouvoirs publics et confiés à l'Anses par le Code rural et de la pêche maritime. Ce dispositif mobilise l'agence et un ensemble de partenaires désignés pour recueillir et tracer dans différents milieux et auprès de différentes populations (tant humaine – travailleurs et population générale – qu'animale ou végétale) les effets indésirables et non intentionnels associés à l'usage des produits phytopharmaceutiques, tant à court qu'à moyen et long termes. Pour ces effets à moyen et long termes, l'agence finance des travaux et cohortes qui apportent déjà des enseignements. Dans sa construction, la PPV intègre des signalements issus de ses partenaires désignés (dont l'Office français de la biodiversité) et n'a pas vocation à se substituer aux rôles de ceux-ci en dehors de ses missions spécifiques.

de vigilance est de confronter l'observation d'effets indésirables (*a posteriori*) à l'évaluation, afin d'en tirer des préconisations. Une telle séparation conduirait à une perte d'opportunité en termes de capacité d'amélioration des méthodes d'évaluation *ex-ante*.

Au-delà des questions liées aux produits phytopharmaceutiques, l'efficacité de l'ensemble des vigilances dans lesquelles l'agence est engagée (toxico-, pharmaco- et nutri-vigilances, pathologies professionnelles) réside dans la possibilité qu'elles offrent de rétroagir sur les processus d'évaluation et d'autorisation. Il n'y a donc pas lieu de faire exception pour la PPV au motif que le sujet des produits phytosanitaires serait une question « sensible » au regard de l'opinion publique. L'Anses juge plus pertinent de renforcer les dispositions lui permettant de se prémunir des influences externes, notamment de la part des acteurs économiques, et de veiller à la séparation des travaux des entités chargées de l'évaluation et de la décision. Il est à noter que cela impose de fortes contraintes pour l'agence, qui reste une agence d'expertise sanitaire avant d'être un « gestionnaire » de risques.

Plus largement, l'Anses note que certaines recommandations du CDPCI s'adressent à d'autres acteurs que l'agence, notamment à ses tutelles et plus largement aux autorités de l'État qui ont pris sur les moyens humains et financiers qui lui sont attribués ou aux autorités publiques qui définissent les cadres législatifs et réglementaires. Il convient de souligner que certains sont établis au niveau européen et non national. Il en va ainsi notamment des choix de mécanismes réglementaires permettant la maîtrise des risques liés à la mise sur le marché de divers produits (relevant selon les cas de l'autorisation, de l'enregistrement ou de la mise sur le marché sans action réglementaire préalable) ou de la désignation des acteurs qui mettent en œuvre les différentes composantes (définition des textes de portée générale, émission des décisions individuelles, évaluation scientifique préalable, contrôle de l'application, surveillance des milieux).

A cet égard, l'Anses fait le constat quotidien de la difficulté intrinsèque que constitue, pour une agence dont les métiers sont fondamentalement de nature scientifique d'exercer en sus une action de décision réglementaire. Elle rappelle qu'elle n'est ni volontaire, ni demandeuse de ces transferts qui s'écartent du principe de séparation entre l'évaluation des risques et leur gestion qui avait présidé à la création des agences sanitaires.

Pour terminer, l'Anses souhaite apporter plusieurs clarifications voire rectifications par rapport aux éléments figurant dans le rapport, que par commodité et cohérence elle a regroupé autour des thèmes suivants :

- L'expertise en évaluation de risques en tant qu'activité scientifique ;
- Les caractéristiques majeures d'un mécanisme d'autorisation de produits présentant des risques ;
- Les instances de gouvernance de l'Anses et leurs productions.

Ces précisions sont proposées en annexe de cette note.

Annexe

L'expertise en évaluation de risques : une activité scientifique à la fois distincte de la recherche et de la « science réglementaire »

L'Anses rejoint les constats de la synthèse qui distinguent l'activité d'expertise de celle des travaux de recherche. Si les seconds sont à l'origine de la production de connaissances et de données scientifiques nouvelles, c'est le propre des premiers de les utiliser, d'en estimer les incertitudes associées, d'en peser le poids en termes de preuve en vue de répondre à une (ou plusieurs) questions relatives aux risques résultant d'expositions à différents facteurs pris isolément ou conjointement.

Pour autant, l'expertise constitue selon l'Anses une activité scientifique à part entière : elle mobilise des scientifiques sélectionnés par l'agence après analyse de leurs compétences et liens d'intérêt. Ces scientifiques proviennent d'équipes universitaire, d'instituts de recherche, aussi bien en France qu'à l'étranger. Ils mettent ensuite en œuvre une démarche scientifique organisée, parfois encadrée par des guides méthodologiques internes.

Il relève notamment de cette démarche scientifique de peser, parmi un ensemble de publications recensées - tant dans la littérature que dans les dossiers dus par les pétitionnaires au titre de la réglementation - le poids des preuves dans la démonstration de lien entre des expositions et des effets biologiques voire sanitaires. Sur ce point, le rapport traduit une confusion à ce sujet, en prêtant à la démarche du poids des preuves une propension à favoriser les études menées par les industriels du fait qu'elles respectent les exigences dites « BPL » (bonnes pratiques de laboratoires), exigences qui peuvent être difficiles à réunir pour un laboratoire académique.

Les exigences BPL pour les études des pétitionnaires ont deux justifications principales : l'une est de rester mesuré en matière d'expérimentation sur animaux de laboratoires, ce qui nécessite d'atteindre la puissance démonstrative nécessaire et suffisante pour caractériser un mode d'action de la substance ; l'autre est que ces exigences sont incontournables pour soutenir un dossier qui engage la responsabilité de celui qui le soumet. Dans tous les cas, la pesée du poids de preuve est associée à la robustesse du raisonnement scientifique et la proportion des conclusions qui peuvent en être tirées et non à la présence d'expérimentations « BPL »³. Par ailleurs, les travaux en épidémiologie ne sont pas concernés par ce label : le poids de preuve est relié à la conception de l'étude, au soin accordé au traitement des facteurs de confusion et autres biais qui peuvent peser sur les résultats de ces études.

Enfin, c'est toujours une démarche scientifique qui conduit à élaborer des valeurs toxicologiques de référence (VTR) qui résultent, à un instant donné, de l'intégration de l'ensemble des connaissances disponibles sur les liens entre exposition et effets sanitaires. La démarche de l'Anses est totalement transparente puisqu'elle applique un guide publié sur son site (Anses, 2017). Les substances à seuil comme des substances sans seuil (de dose) peuvent être examinées dans ce cadre. Dans le cas des substances sans seuil, les VTR sont définies à partir d'un niveau d'excès de risque individuel.

³ L'Anses discute de manière périodique, notamment dans des avis relatifs à l'évaluation des substances chimiques enregistrés dans le cadre des règlements REACH ou CLP la suffisance de résultats acquis par certaines études pourtant menées selon les « BPL » et des lignes directrices de l'OCDE.

Place et caractéristiques d'un mécanisme d'autorisation

Dans la panoplie des mécanismes réglementaires, la puissance publique dispose de différents outils pour encadrer ou surveiller l'introduction de produits ou pratiques conduisant à générer des risques pour les utilisateurs ou l'environnement :

- La responsabilité du metteur en marché, assortie ou non d'exigences de portée générale auxquelles il doit se conformer ;
- L'enregistrement de produits ou substances, accompagnés ou non d'éléments ou dossier visant à caractériser les risques liés à leur usage et/ou des précautions d'emploi (ex. REACH et CLP) ;
- L'autorisation préalable à la mise sur le marché, voire aux essais devant la précéder (OGM, médicament humain, homologation d'un type de véhicule routier...).

Avec l'instauration du marché commun, cette panoplie s'est étendue avec la mise en place de directives édictant des exigences essentielles à respecter par les acteurs économiques, et dont la vérification doit être faite selon les cas en auto-certification ou par un organisme tierce partie (ex. dispositifs médicaux, équipements de protection individuelle, équipements sous pression). Le choix entre ces différents registres d'outils relève du législateur national ou européen, selon la répartition des compétences.

L'autorisation préalable constitue le niveau le plus élevé d'action puisqu'elle peut conduire, selon la qualité du dossier soumis, à refuser l'utilisation. Contrairement à ce que stipule la synthèse, il ne s'agit pas d'une action à la marge puisqu'elle empêche la diffusion du produit commercial. Même dans un dispositif d'autorisation, la responsabilité première reste celle du metteur en marché (ou pétitionnaire), qui doit avant toute chose apporter la démonstration de la sécurité de son produit au regard des objectifs fixés par les textes. Aussi, il est indissociable de l'expression de cette responsabilité qu'il apporte les études ou autres éléments expérimentaux soutenant cette démonstration.

Les référentiels définis par les agences européennes (EFSA, ECHA) en termes de fournitures de données, ou par l'OCDE pour les protocoles expérimentaux, sont là pour faciliter l'articulation de la démonstration.

Il reste de la responsabilité de l'instance d'évaluation (qu'elle soit nationale ou européenne) de s'appuyer sur les éléments disponibles – dont ceux du pétitionnaire et sans que ce soit exclusif – pour se prononcer. La capacité à confronter les deux familles de source va cependant être fortement dépendante du calendrier accordé à l'instance d'expertise pour mener ses travaux.

Par ailleurs, un corollaire important est la nécessité d'actualiser les référentiels pour prendre en compte l'évolution des connaissances. Ces dernières années, et en accord avec des recommandations issues d'expertises de l'Anses, les annexes des règlements REACH ont ainsi été complétées par des exigences déclaratives concernant les substances susceptibles de présenter un danger de perturbation endocrinienne (PE) ou de contenir des substances sous forme de nanomatériaux. Dans le champ de l'EFSA, l'approbation ou la ré-approbation des substances actives phytopharmaceutiques est désormais subordonnée à la caractérisation du danger PE. Une cohérence temporelle est également apportée par le fait que les autorisations sont données pour un temps limité, permettant de prendre en compte l'évolution des connaissances au plus tard à l'échéance d'examen suivante.

Enfin, une évaluation *ex-ante* ne préempte pas l'utilité d'une action de surveillance *ex-post*, à l'instar du dispositif de phytopharmacovigilance pour les produits phytopharmaceutiques.

Des instances de gouvernance de l'Anses dont la production exclusive, sinon principale, consiste dans des résolutions

Le code de la santé publique (articles L.1313-1 à 11 et leur déclinaison dans la partie réglementaire) a fourni l'encadrement législatif du fonctionnement de l'Anses, et notamment les rôles et missions de ses instances de gouvernance, parmi lesquelles le Conseil d'administration et le Conseil scientifique. Les textes disposent notamment des sujets que ces instances ont vocation à traiter et pour lesquelles elles sont amenées à adopter des résolutions. Contrairement à ce qu'une recommandation de la synthèse « questions sensibles » laisse à penser, ces résolutions n'ont pas trait à des productions scientifiques ou des recommandations de portée générale justifiant une publication.

Au-delà des textes, et comme indiqué plus haut dans la présente note, l'Agence a souhaité faire jouer à son Conseil scientifique un rôle actif dans les travaux à caractère méthodologique. Pour ce faire, elle a créé avec son accord des groupes de travail sur différents sujets comme la méthodologie de l'expertise, l'exposome, la crédibilité de l'expertise. Les travaux de ces groupes de travail sont endossés et validés par le Conseil scientifique en formation plénière et les rapports correspondants font l'objet de publication.