



Réglementation

Les perturbateurs endocriniens ont fait l'objet de réglementations coordonnées aux niveaux national, européen et international, pour minimiser l'exposition humaine et de l'environnement.

La prise en charge institutionnelle des perturbateurs endocriniens : du soutien à la recherche et à la réglementation

Annabelle Demy
Doctorante, université de Rennes 1, laboratoire Arènes, UMR F6051, EHESP, CNRS, Inserm, Irset, UMR F1085

La prise en charge des perturbateurs endocriniens par les autorités publiques a commencé dans les années 1990 aux États-Unis, puis en Europe et au Japon. Les premières mesures visaient à apporter un soutien institutionnel et financier au domaine de la recherche. Rapidement, la révision des réglementations et des procédures de test préalable à la mise sur le marché est devenue un enjeu. Les pays se sont coordonnés au sein de différentes organisations internationales pour faire des perturbateurs endocriniens une catégorie de substances gouvernable au même titre que d'autres catégories de substances dangereuses.

L'organisation et la coordination de la recherche

En 1995 le Congrès américain discute de la révision de la réglementation sur les pesticides. Il auditionne T. Colborn, A. Soto et F. Vom Saal, les scientifiques à l'origine de l'hypothèse de la perturbation endocrinienne, qui font part de leurs travaux et suggèrent que l'Environmental Protection Agency (US EPA) mène des recherches sur le sujet. Avec le vote du Food Quality Protection Act en 1996, l'US EPA est chargée de mettre en place un programme de recherche et de détection des perturba-

teurs endocriniens : l'Endocrine Disruptors Screening Program (EDSP). Entre 1999 et 2009, l'EDSP est financé à hauteur de 86,6 millions de dollars. Parallèlement le National Research Council (NRC) est mandaté pour la rédaction d'un rapport scientifique. Selon J. Reisa, directeur des études environnementales au NRC, les controverses entre les toxicologues critiquant l'hypothèse de la perturbation endocrinienne et les biologistes endocrinologues à l'origine de celle-ci retardent le rapport, qui sera publié en 1999 avec deux ans de retard [52].

En Europe, la prise en charge institutionnelle des perturbateurs endocriniens débute en 1996 avec la conférence de Weybridge, organisée par la Commission européenne et un réseau de chercheurs travaillant principalement sur la reproduction masculine, qui s'est constitué dans les années 1990 autour du chercheur danois N. Skakkebaek. Entre 1997 et 1999, la Commission européenne et des experts des États membres travaillent à la définition d'une stratégie communautaire sur les perturbateurs endocriniens pour coordonner les recherches et proposer une liste de substances concernées. Entre 1996 et 2002, 20 millions d'euros ont été alloués à la recherche sur le sujet [24].

Les références entre crochets renvoient à la Bibliographie générale p. 56.

Parallèlement, au Japon, suite à un rapport de l'agence de l'environnement de 1997, listant 67 substances suspectées d'interférer avec les hormones sexuelles, les autorités japonaises financent les recherches sur les perturbateurs endocriniens à hauteur de 152 millions de dollars (18 milliards de yens). Le ministère de l'Environnement japonais incite également les chercheurs à initier et participer à des collaborations internationales avec les États-Unis et les pays européens, notamment avec l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE).

Le soutien institutionnel de la recherche publique sur les perturbateurs endocriniens est suivi de l'implication des principaux industriels de la chimie, qui souhaitent approfondir le sujet et anticiper de potentielles réglementations défavorables à leur production. L'American Chemistry Council (ACC), la Japan Chemical Industry Association (JCIA) et l'European Chemical Industry Council (Cefic) financent un programme de recherche sur ce qu'ils préfèrent appeler les *hormonally active agents* : la Long Range Research Initiative (LRI). Entre 1999 et 2004, 100 millions de dollars [38] y sont dédiés.

Élaboration de tests et réglementation

Parallèlement, l'OCDE devient une arène de discussion internationale privilégiée. Depuis les années 1980, alors que de nombreux pays adoptaient des lois requérant l'évaluation préalable des dangers des substances chimiques mises sur le marché, cette organisation a développé un système d'acceptation mutuelle des données de sécurité sur les produits : tous les pays signataires doivent accepter les études de sécurité des produits faites dans des laboratoires extranationaux, si celles-ci ont été réalisées selon les lignes directrices d'essai standardisées de l'OCDE et les bonnes pratiques de laboratoire. Les experts de l'OCDE et des États membres valident ensemble des lignes directrices d'essai pour tout un spectre d'effets néfastes, allant de l'irritation des yeux à la reprotoxicité, et les rendent accessibles gratuitement. Les pays, en fonction de leurs dispositifs réglementaires, ont ensuite le choix de demander ces tests aux industriels.

En 1998, ce système commençait à être institutionnalisé et c'est ce qui explique que les pays aient décidé de développer leur coordination au sein de l'OCDE. Dès les années 2000 ils ont cherché à développer et valider des tests d'identification des perturbateurs endocriniens. Ils ont d'abord amélioré des tests utilisés de longue date, comme le test utéro-trophique ou le test Hershberger¹ sur rongeurs, puis en ont développé de nouveaux en partenariat avec les instituts techniques

1. Deux types réglementaires existent pour mesurer une activité œstrogénique ou androgénique. Le test utéro-trophique chez la souris ou le rat consiste à mesurer l'augmentation du poids de l'utérus après trois à sept jours de traitement par le produit dont l'activité œstrogénique est à tester. Le test de Hershberger chez le rat consiste à mesurer l'augmentation du poids d'organes comme le gland pénien, les vésicules séminales ou la prostate ventrale après dix jours de traitement par un produit dont l'activité androgénique est à tester.

et les universités des États membres, comme les tests sur poissons-zèbres développés à l'Institut national de l'environnement industriel et des risques (Ineris) et au Museum national d'histoire naturelle. Par ailleurs, depuis une quinzaine d'années, les autorités nationales et internationales ont développé un ensemble de dispositifs pour inciter au développement et à l'utilisation de méthodes alternatives à l'expérimentation animale : des financements, des réglementations comme l'interdiction de l'expérimentation animale pour les produits cosmétiques, ou encore de nouveaux arrangements institutionnels comme le Centre européen de validation des méthodes alternatives (ECVAM).

À la fin des années 1990, le réseau grandissant de chercheurs et de régulateurs travaillant sur les perturbateurs endocriniens a cherché à stabiliser une définition commune des perturbateurs endocriniens ainsi qu'à faire un état de la science pour structurer le domaine. L'Organisation mondiale de la santé est apparue comme l'instance pertinente pour élargir la participation à des chercheurs de pays non membres de l'OCDE et légitimer ce nouveau domaine de recherche. Le rapport *Global Assessment of the State-of-the-science on Endocrine Disruptors* est préparé par T. Damstra (de l'OMS, ayant travaillé auparavant au National Institute of Environmental Health [NIEHS] américain), S. Barlow (toxicologue ayant travaillé au Department of Health britannique), A. Bergman (spécialiste suédois en chimie environnementale), R. Kavlock (de l'US EPA) et G. Van der Kraak (spécialiste canadien en écotoxicologie, aussi signataire de la déclaration de Wingspread en 1991). Au total, une cinquantaine de chercheurs du monde entier y participent. Le rapport est publié en 2002 et la définition des perturbateurs endocriniens adoptée par ces chercheurs devient une référence.

La prise en compte des perturbateurs endocriniens dans les réglementations

Dans les années 2000, alors que la Commission européenne et les pays membres réfléchissent à une réforme du système de réglementation des produits chimiques en Europe, un ensemble d'organisations non gouvernementales y voit une opportunité politique pour réglementer les perturbateurs endocriniens. Les principales organisations de défense des intérêts de l'industrie chimique (ACC, Cefic, etc.) s'y opposent, et la Commission juge que les perturbateurs endocriniens ne sont pas une catégorie assez claire, comparée aux cancérigènes, mutagènes, reprotoxiques (CMR) ou aux persistants, bioaccumulables, toxiques (PBT), pour les intégrer dans les substances hautement préoccupantes (SVHC) du système d'encadrement des produits chimiques REACH. Le règlement est finalement adopté en 2006 et ne prévoit pas de spécification juridique pour les perturbateurs endocriniens.

Trois ans plus tard, en 2009, le règlement sur les produits phytosanitaires mentionne explicitement la perturbation endocrinienne comme un danger justifiant



Les perturbateurs endocriniens

l'interdiction de mise sur le marché d'un produit. L'enjeu de développement et de validation de tests réglementaires d'identification des perturbateurs endocriniens devient d'autant plus pressant. Les autorités réglementaires nationales des pays européens, le Joint Research Center de l'Union européenne (JRC) et les autorités américaines, canadiennes, japonaises et australiennes poursuivent leurs rencontres à l'OCDE pour développer des méthodes à visée réglementaire.

L'opérationnalisation des réglementations dépend en grande partie de ce travail et l'enjeu commun des régulateurs et des chercheurs, financés tant par le public que par le privé, devient de développer des tests pertinents et réalisables dans un temps et à des coûts raisonnables. Par exemple, en 2009, les régulateurs de l'US EPA et de l'agence de santé publique néerlandaise (RIVM) décident de porter à l'OCDE une méthode développée en partenariat avec les industriels dans le cadre de l'International Life Sciences Institute (ILSI), financé par Bayer, Syngenta et Dow Chemical notamment. La méthode Extended-One Generation Reproductive Toxicity Study (EOGRTS) a initialement été développée pour remplacer la Test Guideline OCDE 416 Two Generation Reproductive Toxicity, mais elle est devenue une méthode de référence en matière d'identification des perturbateurs endocriniens car elle prévoit la mesure d'un ensemble d'indicateurs de la perturbation endocrinienne. Les experts de l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) et les experts suédois étaient d'abord contre la suppression de l'observation des effets sur la deuxième génération d'animaux, qui représentait un risque de passer à côté d'effets néfastes [69]. Mais, en 2015, l'ECHA a fait de l'EOGRTS la méthode de référence à utiliser dans REACH pour la reprotoxicité. Et elle est considérée aujourd'hui par beaucoup de chercheurs et de régulateurs des perturbateurs endocriniens comme un *gold standard*. La validation de tests standards par les différentes autorités nationales à l'OCDE puis leur intégration dans les dispositifs réglementaires nationaux

ou européens sont un enjeu important pour la réglementation des produits chimiques, d'autant qu'il manque encore des tests spécifiques aux perturbateurs endocriniens [30].

Depuis 2017, la Commission européenne s'est engagée dans le financement d'un programme de 50 millions d'euros pour développer des tests et ainsi élargir le « catalogue », et pallier le manque de méthodes standardisées pour les effets néfastes comme les troubles métaboliques, neurodéveloppementaux et de reproduction féminine (cluster EURION). Il s'agit par ailleurs d'inciter au développement de méthodes moins dépendantes de l'expérimentation animale.

Parallèlement, les autorités nationales continuent à développer des programmes pour permettre, à terme, la diminution de l'exposition des populations à ces substances. Dans le cadre de la stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens (SNPE), la France finance une plateforme publique-privée de prévalidation des tests (PEPPER) dans le but d'accélérer le processus de validation de l'OCDE, qui prend généralement dix ans. L'Agence nationale de sécurité sanitaire (Anses), quant à elle, est chargée d'élaborer une liste des perturbateurs endocriniens selon le degré de certitude (avéré, présumé, suspecté). L'agence de protection de l'environnement danoise finance des campagnes de prévention auprès des femmes enceintes. Et les autorités canadiennes (Health Canada) et américaines (NIEHS) demandent à leurs régulateurs de se tenir informés des avancées européennes en matière de perturbateurs endocriniens. Ils le font notamment en participant aux panels d'experts internationaux des projets européens, comme le cluster EURION.

La prise en charge institutionnelle des perturbateurs endocriniens doit donc en grande partie s'appuyer sur un réseau de chercheurs engagés dans l'expertise et soucieux de réformer la toxicologie réglementaire pour qu'elle puisse rester en phase avec son ambition de protection de la santé et de l'environnement. ♀♂

La réglementation en vigueur

Cécile Michel
Chef de l'Unité
d'évaluation
des substances
chimiques, Agence
nationale de sécurité
sanitaire (Anses)

Selon la définition réglementaire acceptée internationalement, les perturbateurs endocriniens sont des substances qui interfèrent avec le fonctionnement hormonal des hommes et des animaux, entraînant alors des effets délétères sur ces organismes ou impactant la survie de l'espèce. L'exposition aux perturbateurs endocriniens peut provenir de différentes sources, telles que les aliments ou les produits de consommation courante. En Europe, les risques chimiques sont gérés en fonction des usages. Aussi, il existe différentes approches réglementaires pour gérer les risques posés par les perturbateurs endocriniens, car les réglementa-

tions sectorielles ont été élaborées indépendamment, en fonction de considérations spécifiques et dans des temporalités différentes.

De la définition OMS/IPCS à la réglementation européenne

La définition de l'Organisation mondiale de la santé des perturbateurs endocriniens est le socle commun aux législations de l'Union européenne pour traiter cette problématique scientifique et sociétale. En 2002, le Programme international sur la sécurité chimique (IPCS) de l'OMS proposait une définition des pertur-