



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-

bateurs endocriniens qui fait consensus aujourd'hui : « Un perturbateur endocrinien est une substance ou un mélange exogène qui altère la (les) fonction(s) du système endocrinien et provoque par conséquent des effets néfastes sur la santé d'un organisme intact, de sa descendance ou de (sous-) populations » ; et : « Un perturbateur endocrinien potentiel est une substance ou un mélange exogène qui possède des propriétés susceptibles d'entraîner des perturbations endocriniennes chez un organisme intact, ou sa descendance ou des (sous-) populations. »

Cette définition fournit la base des critères utilisés pour identifier les perturbateurs endocriniens dans le cadre du règlement sur les produits phytopharmaceutiques (UE) n° 1107/2009 (PPR) et du règlement sur les produits biocides (UE) n° 528/2012 (BPR), mais aussi pour identifier les substances extrêmement préoccupantes pour la santé humaine et/ou l'environnement en raison de leurs propriétés de perturbation endocrinienne en vertu de la législation sur l'enregistrement, l'évaluation, l'autorisation et la restriction des produits chimiques (REACH, règlement [UE] n° 1907/2006).

En effet, après des années de débat, la Commission européenne a proposé, en juin 2016, des critères fondés sur les dangers pour identifier les perturbateurs endocriniens utilisés comme ingrédients actifs biocides ou pesticides (règlement délégué 2017/2100 de septembre 2017 et règlement 2018/605 de la Commission du 19 avril 2018 respectivement), inspirés de la définition OMS/IPCS.

Dans ces deux règlements, une substance doit être considérée comme perturbateur endocrinien si elle répond à tous les critères suivants, sauf s'il existe des preuves démontrant que les effets indésirables identifiés ne sont pas pertinents pour l'homme ou au niveau de la (sous-) population pour les organismes non cibles :

- il présente un effet indésirable sur un organisme intact ou sa descendance ou dans des organismes non cibles, qui est une modification de la morphologie, de la physiologie, de la croissance, du développement, de la reproduction ou de la durée de vie d'un organisme, d'un système ou d'une (sous-) population qui se traduit par une altération de la capacité fonctionnelle, une altération de la capacité à compenser un stress supplémentaire ou une augmentation de la sensibilité à d'autres influences ;
- il a une activité endocrinienne (ou un mode d'action [MoA] endocrine) ;
- l'effet indésirable est une conséquence du mode ou mécanisme d'action endocrinien.

Il est important de noter que, par rapport à la définition de l'OMS/IPCS, il n'y a qu'une seule catégorie : les perturbateurs endocriniens potentiels ne sont pas mentionnés. La définition introduit également le concept d'organismes non cibles propre aux biocides et aux pesticides. Aussi les substances conçues pour réguler les organismes cibles par le biais du MoA endocrinien (par exemple anti-ecdysone, phéromones) ne seront

pas identifiées comme perturbateurs endocriniens. Cette définition conduit également à distinguer les perturbateurs endocriniens pour la santé humaine de ceux des espèces environnementales (autres que les organismes cibles).

Les difficultés inhérentes à ces définitions

La définition de l'OMS/IPCS sur laquelle est basée la définition de l'Union européenne pour les produits phytopharmaceutiques et les produits biocides a des implications importantes en termes de réglementation [48]. En effet, quelques mots-clés sont sujets à interprétation. Un certain nombre de termes peuvent également donner lieu à des interprétations divergentes, en particulier le terme « organisme intact ». Certains considèrent que les effets indésirables doivent être observés sur des modèles *vivo* non génétiquement ou physiologiquement modifiés ou sur des populations (humaines ou animales) saines. D'autres ont une interprétation plus large, considérant que des modèles *vivo* construits dans ce but (test utéro-trophique ou de Hershberger par exemple) peuvent être utilisés.

L'inclusion du concept d'« effet indésirable » dans la définition a conduit à différents débats (puissance, seuil existant ou dose sûre, relation dose-réponse non monotone) qui questionnent notre capacité à identifier une dose en dessous de laquelle les modulations hormonales observées pourraient être considérées comme de l'adaptation physiologique au stress plutôt que comme les prémices d'effets néfastes (à long terme). Autrement dit, un défi pour l'évaluation des risques est de savoir si les effets d'un perturbateur endocrinien sont considérés comme ayant un seuil ou non, et si cela peut être établi à l'aide de la méthodologie d'évaluation actuelle.

En l'absence de consensus scientifique sur la question du seuil, les options politiques pour la gestion des perturbateurs endocriniens comprennent soit une approche générique de la gestion des risques avec dérogations (comme pour la protection des végétaux et les produits biocides), soit l'évaluation d'un risque spécifique au cas par cas. Il n'existe que quelques exemples d'évaluations des risques fondées sur des propriétés de perturbation endocrinienne. Dans ce nombre limité de cas, les risques ont été identifiés selon l'approche standard d'évaluation des risques basée sur le dépassement d'un seuil de sécurité pour les paramètres, qui n'étaient pas nécessairement spécifiques à la perturbation endocrinienne. Les orientations réglementaires ne spécifient pas comment les propriétés dose-réponse potentielles, sans seuil et non monotones des perturbateurs endocriniens, doivent être prises en compte dans une évaluation des risques, sauf par l'inclusion éventuelle de facteurs d'incertitude supplémentaires définis au cas par cas.

Dans l'Union européenne, il a été considéré que l'incertitude autour de la question de l'identification d'une dose sûre justifie de réglementer les perturbateurs endocriniens avec une approche basée sur le danger

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



Les perturbateurs endocriniens

plutôt qu'une approche basée sur les risques. Les pesticides et biocides identifiés comme des perturbateurs endocriniens et les autres produits chimiques dans le cadre de la législation sur l'enregistrement, l'évaluation, l'autorisation et la restriction des produits chimiques (REACH) sont de préférence interdits (substances non approuvées sous PPR et BPR¹), identifiées comme très préoccupantes (SVHC²) et soumises à autorisation sous REACH.

Pour réglementer, des données et des méthodes d'essai appropriées sont nécessaires

Au-delà des différences concernant la manière dont les perturbateurs endocriniens voient leurs usages modifiés, limités ou interdits selon les réglementations, il existe des différences dans les exigences en matière de données entre les différents secteurs.

De nombreux textes législatifs spécifiques à un secteur et à un produit ont des dispositions en place pour faire face aux risques posés par les substances dangereuses, dont les perturbateurs endocriniens, mais n'exigent pas la production des données de toxicité nécessaires pour identifier leur danger. Certaines législations sectorielles s'appuient principalement sur REACH pour identifier les perturbateurs endocriniens (par exemple, le règlement sur les dispositifs médicaux et la directive-cadre sur l'eau), tandis que d'autres ont des exigences différentes en matière de données mais ne traitent pas encore spécifiquement des perturbations endocriniennes (comme les règlements sur les matériaux en contact avec les aliments et sur les produits cosmétiques). Il peut donc être nécessaire de renforcer les liens entre la législation qui comprend des dispositions visant à créer les données sur les substances, telles que REACH, et la législation spécifique au secteur et au produit qui s'appuie sur ces données à des fins de gestion des risques. Les possibilités d'améliorer le partage des données entre les législations devraient également être explorées. Dans un premier temps, il faut surtout doter les réglementations exigeant des données de danger sur les substances chimiques de tests permettant de renseigner la problématique de la perturbation endocrinienne.

Le constat sur la capacité à identifier des perturbateurs endocriniens

En 2002, le premier exercice jamais réalisé par la Commission européenne pour établir une liste prioritaire de substances à évaluer plus avant pour leurs propriétés de perturbation endocrinienne a conduit à identifier 435 substances (sur 553) dont les données étaient insuffisantes pour être en mesure de finaliser cette tâche. L'entrée en vigueur de REACH n'a pas permis d'inverser cette tendance puisque, lors de la stratégie

nationale sur les perturbateurs endocriniens 1 (SNPE1, 2014-2018), l'Anses a conclu que, dans près de deux tiers des cas, des données supplémentaires étaient nécessaires [56].

Les annexes de REACH rassemblant les études nécessaires à l'enregistrement des substances chimiques ne permettent pas l'identification des perturbateurs endocriniens car les données relatives à cette classe de danger (effet néfaste et/ou MoA) sont la plupart du temps limitées ou inexistantes. Cela est particulièrement vrai pour les tests dits « mécanistiques », qui peuvent déterminer une activité endocrinienne spécifique, et qui ne sont actuellement requis dans aucun des instruments législatifs qui contiennent des dispositions sur la soumission de données. À ce jour, seules douze substances ont été identifiées comme perturbateurs endocriniens pour l'environnement et sept comme perturbateurs endocriniens pour la santé humaine au titre de REACH, deux étant communes aux deux listes (au total, dix-sept substances). La plupart d'entre elles sont des produits chimiques bien connus, tels que le bisphénol A (BPA), des dérivés de phénols ou des phtalates, disposant d'une grande quantité de données, d'études réglementaires mais surtout de littérature scientifique.

Face à ce constat, la Commission européenne a entrepris une remise à jour des exigences de certains règlements, dont REACH, afin de renforcer les exigences réglementaires permettant de documenter la perturbation endocrine pour les substances mises sur le marché européen.

Structuration des exigences de tests

Les lignes directrices de l'OCDE ne sont actuellement pas suffisantes pour couvrir toutes les manières dont le système endocrinien pourrait être perturbé, ce qui limite donc la capacité à identifier les perturbateurs endocriniens. Une combinaison de méthodes d'essai est généralement nécessaire pour générer des données pertinentes à la fois sur l'effet indésirable et sur l'activité endocrinienne, et qui peuvent ensuite être utilisées pour identifier une substance en tant que perturbateur endocrinien. Le groupe de travail sur les tests et l'évaluation des perturbateurs endocriniens (EDTA) a initialement mis l'accent sur les voies œstrogéniques, androgéniques, de stéroïdogénèse et des hormones thyroïdiennes. Quarante-deux documents guides OCDE et six provenant de l'agence de protection de l'environnement des États-Unis (US-EPA) sont actuellement disponibles et répartis en cinq niveaux (cadres conceptuels), depuis les études *in vitro* (niveau 2), permettant de tester un mécanisme endocrine précis, aux études *in vivo* (niveau 5), permettant de mettre en évidence les effets néfastes. Le guide (GD 150) [62], publié en 2012 et mis à jour en 2018, fournit des conseils pour analyser les résultats des tests standards, les preuves d'un MoA endocrinien et les effets néfastes sur les organismes entiers, l'approche intégrée des tests et

1. Réglementation des produits phytopharmaceutiques (UE) n° 1107/2009 et règlement sur les produits biocides (UE) n° 528/2012.

2. *Substances of very high concern.*

de l'évaluation, l'extrapolation interspécifique et une description générale de chaque document guide de test normalisé. Ce sont des études suivant ces lignes directrices qui sont requises dans les réglementations qui contiennent des dispositions sur la soumission de données.

Au-delà de l'existence des tests adéquats, les limites et les difficultés rencontrées pour tester des perturbateurs endocriniens sont décrites depuis longtemps [60], en particulier en considérant qu'il faut tester de faibles doses pour voir les modulations endocriniennes pertinentes, et des doses élevées (ou plus préférentiellement une période de traitement longue) pour identifier les effets indésirables. Cela est en contradiction avec la pression autour de la réduction des tests sur les animaux (3 R)³. De plus, aucun des tests normalisés par l'OCDE ne couvre toutes les fenêtres critiques.

En Europe, l'identification des perturbateurs endocriniens sous PPR et BPR⁴ se fait *via* le guide méthodologique pour la mise en application des critères de dangers nécessaires à l'identification des perturbateurs endocriniens. Ce guide a été rédigé par l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) et l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA), avec l'aide du Centre commun de recherche de la Commission européenne (JRC). Il s'agit aujourd'hui du guide le plus avancé au niveau européen pour l'identification du caractère « perturbateur endocrinien » d'une substance. Ainsi, même s'il ne concerne réglementairement que les substances actives biocides et phytopharmaceutiques, les concepts définis peuvent s'appliquer aux autres substances chimiques, telles que celles régies par le règlement REACH.

Quel que soit le cadre normatif utilisé, il s'agit d'identifier des couples néfastes/mode d'action pour répondre à la définition OMS et à sa traduction européenne.

Conclusions

Actuellement, différents règlements européens tirent des conséquences réglementaires pour des substances chimiques dont la caractérisation du danger conduit à considérer qu'elles répondent à la première partie de cette définition de l'OMS, tels que REACH et des règlements sectoriels BPR et PPR. Ces conséquences sont variées suivant le règlement considéré (non-autorisation, encadrement des usages).

Pour être identifiée « perturbateur endocrinien », une substance doit répondre à la définition de perturbateur endocrinien telle qu'admise au niveau européen, c'est-à-dire que les données disponibles pour cette substance doivent permettre l'identification d'un effet néfaste sur un organisme intègre, d'un mode d'action « perturbateur endocrinien » et d'un lien de plausibilité biologique entre

les deux. Il faut aussi démontrer la pertinence pour l'homme ou pour une population des effets observés sur des modèles animaux ou cellulaires. S'agissant du règlement REACH, au-delà de la caractérisation du danger « perturbateur endocrinien », une démonstration d'un niveau de préoccupation équivalent à des effets cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction (CMR) doit être effectuée pour que la substance soit listée – et donc gérée – comme une substance extrêmement préoccupante (SVHC).

Les essais réglementaires concernant les produits chimiques reposent principalement sur l'utilisation des lignes directrices de l'OCDE, qui ne sont actuellement pas suffisantes pour étudier les différentes manières dont le système endocrinien pourrait être perturbé, ce qui limite donc la capacité à identifier les perturbateurs endocriniens. Une combinaison de méthodes d'essai est généralement nécessaire pour générer des données pertinentes à la fois sur l'effet indésirable et sur l'activité endocrinienne, données utilisées *in fine* pour identifier une substance en tant que perturbateur endocrinien. Cependant, ces données, même incomplètes, ne sont actuellement requises dans aucun des instruments législatifs qui contiennent des dispositions sur la soumission de données. Cette lacune a été reconnue et des travaux sont en cours pour mettre à jour les exigences en matière de données en vertu du règlement sur les produits phytopharmaceutiques, du règlement sur les produits biocides et de REACH.

De nombreux acteurs ont critiqué le manque d'approche horizontale pour identifier les perturbateurs endocriniens en Europe. Cette stratégie initiale prévoyant des critères horizontaux inter-réglementation a bloqué la Commission européenne pendant de nombreuses années, les contraintes inhérentes à chaque réglementation étant incompatibles. Les critères permettant de les identifier dans le cadre du règlement sur les produits phytopharmaceutiques et du règlement sur les produits biocides ont représenté la première formalisation réglementaire de structuration des études à effectuer et de leur interprétation. La volonté européenne d'améliorer le cadre réglementaire actuel pour la protection de la santé humaine et environnementale au regard des perturbateurs endocriniens a été réaffirmée dans sa récente « Stratégie pour la durabilité dans le domaine des produits chimiques. Vers un environnement exempt de substances toxiques ». Cette stratégie européenne prévoit d'établir un système juridiquement contraignant d'identification des dangers liés aux perturbateurs endocriniens, sur la base de la définition de l'OMS et en s'appuyant sur les critères déjà définis pour les pesticides et les biocides, et de l'appliquer dans l'ensemble de la législation [20]. La création d'un critère de danger « perturbateur endocrinien » dans le règlement n° 1272/2008 (dit CLP) du Parlement européen, relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances chimiques et des mélanges, assurera leur encadrement réglementaire efficace. ♀♀

3. Élaborée en 1959, la règle des 3 R constitue le fondement de la démarche éthique appliquée à l'expérimentation animale en Europe et en Amérique du Nord. Ses prescriptions accompagnent tout projet de recherche qui utilise des animaux.

4. *Pharmaceutical Products Regulation* et *Biocidal Products Regulation*.



Perturbateurs endocriniens : enjeux de la réglementation européenne

Rémy Slama
Inserm, Institut pour l'avancée des biosciences (IAB, centre de recherche Inserm-CNRS-université de Grenoble), équipe d'épidémiologie environnementale appliquée au développement et à la santé respiratoire, Grenoble

En 1991, la conférence de Wingspread (États-Unis) a défini le concept de perturbation endocrinienne, soulignant que « *de nombreux composés introduits dans l'environnement par l'activité humaine sont capables de perturber le système endocrinien des animaux [...] et des humains. La perturbation endocrinienne peut être profonde du fait du rôle crucial joué par les hormones dans le contrôle du développement* ». Les enjeux de ce concept pour la gestion des risques tiennent à la multiplicité des substances susceptibles d'être des perturbateurs endocriniens (une douzaine officiellement reconnues dans l'Union européenne, plusieurs centaines de substances « candidates »), à la gravité des effets adverses potentiellement induits, notamment dans le cas d'expositions durant la gestation et l'enfance [30], à la généralisation des expositions en population générale par de nombreux secteurs d'activité, à l'absence de plausibilité biologique concernant l'existence d'un seuil sans risque pour ces substances (et l'impossibilité pratique d'identifier de tels seuils, *a fortiori* si on cherche à limiter l'expérimentation animale), au fait que l'additivité des doses semble un modèle pertinent pour prédire l'effet des mélanges de substances chimiques [54], et aux premières estimations des coûts sanitaires et sociétaux de ces expositions.

Reconnaissant l'importance du concept, en 1996, l'Union européenne a piloté, avec l'OCDE et d'autres organisations, une réunion à Weybridge (Royaume-Uni). En 1999, soit huit ans après la conférence de Wingspread et six ans après la première publication scientifique mentionnant explicitement le concept de perturbation endocrinienne [19], et après une résolution du Parlement européen l'incitant à le faire, la Commission européenne publiait une stratégie communautaire sur les perturbateurs endocriniens (PE) [25].

Au cours des vingt années qui ont suivi, sous l'impulsion de cette stratégie communautaire, les perturbateurs endocriniens ont fait leur apparition dans différents textes de lois de l'UE (passés en revue par Demeneix et Slama [30], sur lesquels nous nous appuyons ici). Pour rappel, le corpus réglementaire européen concernant directement ou indirectement les substances chimiques est principalement structuré par secteurs correspondant à des milieux (eau, air, milieu professionnel) et des usages (produits phytosanitaires ; médicaments ; dispositifs médicaux ; additifs alimentaires ; cosmétiques ; produits chimiques hors pesticides, médicaments et cosmétiques pour ce qui est de la directive REACH). Il faut y ajouter un petit nombre de textes « transversaux », c'est-à-dire concernant tous les secteurs, et en particulier, pour les produits chimiques, la directive CLP (Classi-

fication, Labelling and Packaging) de 2008, où sont définies certaines catégories de danger pour la santé et l'environnement telles que celle des cancérigènes.

C'est dans les textes concernant les pesticides (règlements sur les produits phytosanitaires de 2009, sur les biocides de 2012) que la prise en compte de la problématique des perturbateurs endocriniens apparaît la plus complète. Les perturbateurs endocriniens sont absents du texte central qui constitue le règlement CLP. Ainsi, il n'y a pas de définition transversale des perturbateurs endocriniens valable dans tous les secteurs. Ils sont mentionnés dans la directive REACH, sans être strictement traités au même niveau que les catégories de danger correspondant aux CMR (cancérigènes, mutagènes et reprotoxiques), à peine évoqués dans la directive sur les cosmétiques, sans implication pratique, et absents de directives couvrant les secteurs de la sécurité des jouets, des produits en contact avec les aliments ou de la protection des travailleurs, comme nous allons le préciser en passant brièvement en revue certains de ces textes, pour conclure en évoquant la nouvelle stratégie pour la durabilité dans le champ des produits chimiques proposée par la Commission européenne en octobre 2020. Ainsi, comme nous le verrons, si la vingtaine d'années qui nous sépare de la première stratégie européenne sur les perturbateurs endocriniens a permis de faire entrer le concept dans la réglementation, elle l'a fait sans cohérence ni lisibilité fortes entre les secteurs, dans une construction qui semble encore en cours.

Les réglementations sur les pesticides

Dans le secteur des pesticides existe une logique de gestion claire des substances ayant des propriétés de perturbation endocrinienne. Elle stipule qu'un pesticide ne peut être mis sur le marché s'il a des propriétés de perturbation endocrinienne¹ (des provisions similaires existent pour les substances CMR). Disposer d'une logique de gestion est toutefois insuffisant pour protéger la santé et l'environnement. Pour atteindre ce but, d'autres conditions sont nécessaires en amont. D'une part, il faut que ce que désignent ces propriétés de perturbation endocrinienne soit défini. Les lois sur les pesticides de 2009 et 2012 demandaient à la Commission européenne de fournir une telle définition, ce qui fut fait

1. La formulation précise concernant les produits phytosanitaires ajoute « sauf si l'exposition est négligeable, c'est-à-dire que le produit est utilisé dans des systèmes clos ou d'autres conditions excluant le contact avec les humains [...] ».

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

en 2019². D'autre part, la définition s'appuyant sur des critères assez génériques, il faut un guide sur la façon de vérifier, à partir de résultats de tests toxicologiques notamment, si une substance ou un mélange satisfait les critères identifiant les perturbateurs endocriniens. L'ECHA (Agence européenne des produits chimiques) et l'EFSA (Autorité européenne de sécurité des aliments) ont promulgué un tel document guide, qui inclut notamment un algorithme de décision en fonction des résultats aux tests [32]. La réalisation de ces tests doit aussi, bien sûr, être rendue obligatoire (liste des tests exigés avant la mise sur le marché, ou *test requirements*).

Rappelons en effet que les agences sanitaires ne réalisent pas elles-mêmes de tests mais fondent leurs avis en synthétisant les données disponibles, c'est-à-dire généralement ce qui est fourni par les industriels souhaitant commercialiser la substance, dans les dossiers de demande d'homologation, en plus de ce qui est éventuellement disponible dans la littérature scientifique, s'il s'agit d'une substance déjà connue et non pas d'une substance nouvelle, auquel cas en général seuls les industriels ont les moyens de la tester. Sans exigence de tests couvrant la perturbation endocrinienne, pour les substances nouvelles, on court le risque d'assi-

2. La définition était exigée au plus tard pour 2013 ; il a notamment fallu un arrêt de la Cour européenne de justice, en décembre 2015, pour que le processus soit finalement mené à son terme.

miler absence de données à absence de danger. Les règlements sur les pesticides de 2009 et 2012 sont accompagnés d'une liste de tests nécessaires [21]. Cette liste, dans sa version en vigueur en 2018, était considérée comme relativement limitée dans son aptitude à identifier les perturbateurs endocriniens [26, 30], tant du point de vue de l'existence de tests couvrant toutes les dimensions de la perturbation endocrinienne que de la liste des tests existants exigée. Apparaît ici un enjeu de développement et de validation de nouveaux tests, par exemple concernant la perturbation de l'axe thyroïdien ou métabolique.

Ces cinq éléments (logique de gestion du danger – les perturbateurs endocriniens –, définition du danger, document guide sur l'application de la définition, exigences de tests et développement de nouveaux tests) sont donc présents, à des niveaux de pertinence variable, dans le contexte de la réglementation européenne sur les pesticides, où une logique globale est lisible.

Les autres secteurs

La situation est loin d'avoir cette cohérence dans les autres secteurs (voir [30] et tableau 1), à l'exception peut-être de celui des dispositifs médicaux. Par exemple, dans le secteur des produits chimiques couverts par la directive REACH, il n'y a pas de définition des substances ayant des propriétés de perturbation endocrinienne ; celle

tableau 1

Cinq étapes réglementaires pour protéger la santé : aperçu de la réglementation européenne sur les perturbateurs endocriniens (PE)

Secteur	1. Définition du danger (les PE)	2. Document guide	3. Existence de tests	4. Exigence des tests	5. Logique de gestion du danger
Produits phytosanitaires	O	O	I	I	O
Biocides	O	O		I	O
Produits REACH	I	I		I	I
Cosmétiques	N	N		N	N
Additifs alimentaires	N	N		N	N
Emballages alimentaires	N	N		N	N
Protection des travailleurs	N	N		N	N
Dispositifs médicaux	O	N		N	O

O : réglementation existante et satisfaisante.

I : réglementation existante mais insuffisante.

N : réglementation inexistante ou très insuffisante.

La « logique de gestion » des perturbateurs endocriniens dans le secteur des produits phytosanitaires et biocides correspond à une interdiction des perturbateurs endocriniens s'il y a exposition humaine potentielle ; dans le champ des dispositifs médicaux, il s'agit d'une limitation à une concentration en masse de 0,1 %.

Source : tiré de Demeneix et Slama [30].



Les perturbateurs endocriniens

promulguée pour les pesticides n'y a pas légalement cours ; en pratique, les agences ont adopté la solution d'utiliser celle formulée par l'Organisation mondiale de la santé dans un rapport qui n'a pas de valeur légale forte dans l'UE et diffère légèrement de celle en vigueur dans le secteur des pesticides. Les exigences de test pour identifier les perturbateurs endocriniens sont plus limitées. Enfin, bien qu'une exposition de la population générale et de populations sensibles soit attendue pour de nombreux produits de consommation dépendant de la directive REACH, la logique de gestion des perturbateurs endocriniens y est différente et bien moins claire que dans le secteur des pesticides, sans interdiction systématique des perturbateurs endocriniens quand une exposition humaine est possible [30].

Dans d'autres secteurs, la classe des perturbateurs endocriniens en tant que telle est ignorée, dans le sens où il n'existe pas de logique de gestion y faisant explicitement référence. C'est le cas du secteur des cosmétiques [63], pour lequel le potentiel d'exposition est pourtant bien là, y compris pour des populations sensibles comme celle des femmes enceintes. Certains perturbateurs endocriniens y sont en fait considérés individuellement, à travers des décisions spécifiques à certaines substances, donc sur une logique du cas par cas et non pas en englobant la classe de danger dans son ensemble, contrairement au secteur des pesticides, et à la gestion du risque cancérigène dans les cosmétiques, qui se fait sur une logique d'interdiction globale. Par exemple, le triclosan, un perturbateur endocrinien, est uniquement autorisé dans les savons et dentifrices (à une concentration inférieure à 0,3 %) et dans les bains de bouche (à une concentration inférieure à 0,2 %) [70]. Le DEHP, un autre perturbateur endocrinien de la famille des phtalates, est interdit, avec plusieurs autres phtalates (BBP et DBP notamment) [63]. Ces décisions hétérogènes participent d'un émiettement dans le traitement du problème des perturbateurs endocriniens dans le secteur des cosmétiques.

Une telle logique se retrouve dans le secteur des contenants alimentaires, où le bisphénol A est interdit, et seulement pour les contenants alimentaires destinés aux enfants de moins de 3 ans à l'échelle européenne (sans restriction d'âge en France) : il s'agit là de l'interdiction d'un perturbateur endocrinien reconnu, mais dans un seul secteur et pour une classe d'âge. Les contenants alimentaires représentaient probablement une fraction non négligeable de l'exposition au bisphénol A au moment où cette décision a été prise. Ne pas agir de façon simultanée sur tous les secteurs où une exposition de la population générale est possible et pour toutes les substances susceptibles d'avoir le même effet ou mécanisme d'action que la substance apparaît difficile à justifier pour la santé publique. De plus c'est peu cohérent avec la logique à l'œuvre dans le secteur des pesticides et peu efficace du point de vue du défi que représente la gestion de la multiplicité des substances sur le marché.

Ainsi, on voit que la réglementation sur les substances reconnues comme perturbateurs endocriniens est faite d'un assemblage de décisions concernant des substances uniques ou un petit nombre de substances, généralement dans un seul secteur, et de décisions considérant les perturbateurs endocriniens dans leur ensemble, mais uniquement dans quelques secteurs (celui des pesticides et des dispositifs médicaux [30]), sans qu'il soit évident que ces secteurs aient été choisis parce qu'ils correspondaient à ceux dans lesquels l'exposition de la population ou l'impact sanitaire de ces substances étaient les plus élevés. La réglementation n'apparaît constituer un ensemble fort que dans très peu de secteurs, semble hétérogène d'un secteur à l'autre et peu lisible.

La stratégie de la Commission européenne pour la durabilité dans le domaine des produits chimiques : vers un environnement sans toxiques

Dans la lignée du rapport au Parlement sur les perturbateurs endocriniens [30], un *fitness check* de la réglementation sur les perturbateurs endocriniens, piloté par le Joint Research Council, a conclu qu'il existe des différences dans les informations demandées pour l'identification des perturbateurs endocriniens, et dans leur gestion entre différents secteurs de la réglementation [26]. En réaction, en octobre 2020, la Commission européenne a publié une stratégie de gestion des produits chimiques [22] qui repose notamment sur une « approche générique de gestion du risque » (*generic approach to risk management*). Cette approche générique est présentée comme le déclenchement automatique de mesures de gestion du risque reposant sur le danger (*hazardous properties*) du produit chimique et sur des considérations génériques concernant l'exposition (par exemple, un usage généralisé, ou la présence dans des produits destinés aux enfants, ou une difficulté à contrôler l'exposition) [22]. La Commission suggère que « pour les substances chimiques les plus nuisibles », cette approche, qui se distingue de l'approche au cas par cas souvent utilisée jusqu'à présent, devienne l'option par défaut, en particulier concernant leur usage dans les produits de consommation. Des dispositions d'exception concernant les produits dont l'usage est démontré comme étant essentiel pour la société seraient prévues.

Ainsi, la Commission européenne reconnaît les limites de la gestion des substances chimiques au cas par cas et le besoin d'une gestion reposant sur les classes de danger, et autant que possible trans-sectorielle. Si cette stratégie était traduite dans la loi, elle entraînerait d'importants changements réglementaires et pour la santé publique.

Pour résumer, la réglementation européenne sur les perturbateurs endocriniens ne semble constituer un ensemble fort et susceptible de permettre d'atteindre l'objectif affiché par l'Union européenne de minimiser l'exposition humaine et de l'environnement aux perturbateurs endocriniens que dans le secteur des pesticides. L'hétérogénéité entre secteurs réglementaires ne semble pas se justifier par des considérations sanitaires ou sociétales ni sur une analyse rigoureuse mettant en regard

tableau 2

Recommandations concernant la réglementation des perturbateurs endocriniens dans l'UE

Champ/problématique	Recommandation
Principes généraux, définition	<p>Pour atteindre l'objectif de réduire au minimum l'exposition globale de l'homme et de l'environnement aux PE, comme l'expriment le septième programme d'action pour l'environnement et le cadre européen de 2018 sur les PE, il faudrait :</p> <ol style="list-style-type: none"> une définition intersectorielle (« horizontale ») des PE, qui distingue trois catégories en fonction du niveau de preuve ; un document d'orientation expliquant comment appliquer la définition à l'aide des résultats des tests et de la littérature scientifique ; des tests couvrant toutes les modalités de la perturbation endocrinienne ; des exigences légales pour rendre ces tests obligatoires dans les dossiers requis pour la commercialisation des substances ; une logique de gestion, qui pourrait distinguer les secteurs où l'exposition humaine est probable (où les PE doivent être évités) de ceux pour lesquels l'exposition est rare.
Secteur des pesticides	<p>Actuellement, une définition légale des PE n'existe que pour les biocides et les produits phytopharmaceutiques (pesticides), secteurs où la réglementation des PE est la plus avancée dans l'UE. Le document d'orientation de l'ECHA/EFSA pour les biocides et les produits phytopharmaceutiques est complet et, s'il est correctement utilisé, peut aider à identifier les PE. Cependant, même pour les pesticides, la réglementation est imparfaite, en ce sens qu'il existe une définition et une logique de gestion (exposition zéro aux PE via les pesticides) sans que les tests couvrant toutes les modalités de perturbation endocrinienne soient obligatoires dans les dossiers d'homologation des pesticides, ce qui rend l'identification des PE difficile en pratique.</p>
Gestion du risque dans les autres secteurs entraînant une exposition de la population générale ou de populations sensibles	<p>Cette absence de prise en compte efficace des PE est plus prononcée dans d'autres secteurs où l'exposition humaine aux PE est également très probable, comme les additifs alimentaires et les matériaux en contact avec les aliments, les cosmétiques, les jouets, les biens de consommation et la protection des travailleurs. Afin de minimiser l'exposition des citoyens de l'UE aux PE, l'UE devrait s'orienter vers une gestion identique des PE dans tous les secteurs pour lesquels l'utilisation de PE est très susceptible d'entraîner une exposition de la population, notamment les pesticides, les matériaux et additifs en contact avec les aliments, les biens de consommation, les cosmétiques, les dispositifs médicaux et les jouets.</p> <p>Plus précisément, étant donné l'exposition généralisée de la population de l'UE à de nombreux PE suspectés et le fait que l'exposition combinée à plusieurs PE agissant sur des voies similaires ou différentes peut avoir des effets cumulatifs, afin de minimiser l'exposition aux PE et de rendre la réglementation de l'UE plus cohérente entre les secteurs, une logique similaire à celle déjà utilisée pour les pesticides (aucune exposition humaine) semble justifiée dans les secteurs où l'exposition humaine est probable.</p>
Contamination et surveillance des milieux	<p>La charge œstrogénique, androgénique, thyroïdienne, stéroïdienne, et celle des autres modalités de perturbation endocrinienne, dans les produits de consommation, les aliments, les cosmétiques et l'eau potable doit être évaluée et surveillée, et la mise en œuvre de valeurs limites dans ces milieux envisagée.</p>
Développement de tests	<p>Il est urgent d'accélérer le développement et la validation des tests, en particulier pour les modalités autres que la perturbation de l'axe stéroïdien. La couverture est actuellement insuffisante pour l'axe thyroïdien, les hormones métaboliques et les paramètres correspondants. Les autorités réglementaires devraient s'appuyer davantage sur les publications universitaires pour évaluer les propriétés des PE et demander une validation plus rapide des tests.</p>
Exigences des tests	<p>Les documents réglementaires définissant le contenu des dossiers de demande d'autorisation n'exigent généralement pas de tests permettant d'évaluer scientifiquement si la substance évaluée est un PE. Les réglementations fixant les exigences en matière de tests dans tous les secteurs susceptibles d'utiliser des PE doivent être modifiées pour inclure des dispositions garantissant que les dossiers contiennent des résultats de tests permettant de conclure si la substance ou le produit évalué est un PE.</p>

Source : tiré de Demeneix et Slama [30].



Les perturbateurs endocriniens

les effets sanitaires et les bénéfices économiques ou sociétaux des produits. On peut noter que la cohérence entre secteurs est meilleure pour les cancérigènes (gérés de la même façon dans les secteurs des pesticides et cosmétiques, et disposant d'une définition qui, étant écrite dans la directive CLP, est valable dans tous les secteurs), sans être parfaite. Des recommandations ont été faites pour améliorer la situation (tableau 2).

Bien sûr, une imperfection des lois n'implique pas une défaillance générale du système car des lacunes légales peuvent être comblées aux niveaux inférieurs par des règlements, des bonnes pratiques et une efficacité des agences sanitaires et environnementales. L'approche générique de gestion du risque récemment proposée [22], qui vise à considérer de façon homogène entre

secteurs et substances toutes les substances qui font partie de certaines catégories de danger jugées prioritaires (CMR, PE...), pourrait rendre la gestion du risque plus protectrice pour la santé et cohérente, et ainsi gérer plus efficacement et lisiblement pour le citoyen la multiplicité des substances. Cette logique aurait aussi le mérite d'être cohérente avec les connaissances scientifiques sur le caractère cumulatif des expositions aux substances chimiques que traduit le fait que le modèle de dose-addition semble le mieux adapté pour prédire, généralement, l'effet des expositions cumulées [54], rendant inopérante la logique de gestion par des seuils, dont l'existence est par ailleurs difficile à justifier, même si on supposait chaque personne exposée au plus à une seule substance. ¶¶

Les stratégies nationales sur les perturbateurs endocriniens, 1 et 2

Tiphaine Aveline
Cécile Lemaitre

Ministère
de la Transition
écologique,
Direction générale
de la prévention
des risques

Anne Giguélay
Barbara Lefèvre

Ministère
des Solidarités
et de la Santé,
Direction générale
de la santé

Les perturbateurs endocriniens constituent un sujet de préoccupation sociétale croissant. Ils contribuent au développement de pathologies chez l'homme. Ils ont également un impact sur la faune et les écosystèmes, et participent à l'érosion de la biodiversité. Les études de biosurveillance montrent que la population européenne est globalement imprégnée en substances chimiques et en perturbateurs endocriniens en particulier.

Les externalités négatives liées aux perturbateurs endocriniens ont un coût pour la société, qu'il est difficile d'estimer avec précision, mais que certaines études évaluent à 163 milliards d'euros par an pour le système de santé européen¹, sans compter les coûts environnementaux.

Face à ces enjeux, la France a été le premier pays dans le monde à lancer, en 2014, une stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens, avec l'objectif de réduire l'exposition de l'environnement et de la population à ces substances. Ainsi, et grâce en particulier à l'expertise de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses), la France a activement contribué en 2018 à la mise en place de critères pour définir les perturbateurs endocriniens dans les réglementations européennes sur les produits phytopharmaceutiques et biocides. Par ailleurs, sur la base des travaux de l'Anses et de la mobilisation des autorités françaises, la Commission européenne a reconnu que le bisphénol A était toxique pour la reproduction (en 2016) et un perturbateur endocrinien pour la santé humaine

1. Exemple : Étude citée dans le Rapport d'information de l'Assemblée nationale n° 2483 sur les perturbateurs endocriniens présents dans les contenants en plastique du 4 décembre 2019 : Burden of disease and costs of exposure to endocrine disrupting chemicals in the European Union : an updated analysis, L. Trasande, 1,2,3,4 R. T. Zoeller, 5 et al., *Andrology*, 2016

(en 2017), ce qui a permis de restreindre fortement l'utilisation de cette substance dans les matériaux en contact avec les aliments et de les interdire dans les biberons au sein de l'Union européenne.

En février 2018, la première stratégie a fait l'objet d'un rapport d'évaluation des inspections générales des ministères chargés de la transition écologique, de la santé et de l'agriculture, qui ont conclu à sa pertinence et donné des recommandations pour sa révision et son renforcement². La deuxième stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens (SNPE 2) a ainsi été élaborée en partenariat avec les différentes parties prenantes (associations de protection de l'environnement et de consommateurs, syndicats, acteurs économiques, communauté scientifique, professionnels de santé, élus, collectivités et administrations). Le Haut Conseil de la santé publique a été saisi en juillet 2018, conformément aux recommandations des inspections générales, afin de donner un avis sur les actions proposées dans le cadre de l'élaboration de la SNPE 2 et de définir des indicateurs de résultats pour les actions associées à chacun des axes de cette stratégie.

L'adoption en 2019 de la SNPE 2³ confirme l'implication de la France sur le sujet des perturbateurs endocriniens et sa volonté de renforcer le travail déjà engagé. Partie intégrante du quatrième plan national santé environnement (PNSE 4) et placée sous pilotage interministériel des ministères chargés de l'environnement et de la santé, elle structure la vision et l'action du gouvernement sur les perturbateurs endocriniens par le biais de deux

2. *La Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens (SNPE). Évaluation de la mise en œuvre et propositions d'évolution*. Rapport. Décembre 2017. <https://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/2017-117R.pdf>

3. <https://www.ecologie.gouv.fr/sites/default/files/SNPE%2020%20-%20Document%20de%20r%C3%A9ponse.pdf>

documents principaux : des objectifs stratégiques et un plan d'actions⁴. Un bilan à mi-parcours de la SNPE 2 a été publié le 1^{er} juillet 2021⁵. Cette stratégie s'inscrit par ailleurs dans un cadre européen et propose un certain nombre d'actions pour le faire évoluer. Trois objectifs prioritaires ont été assignés à cette stratégie.

Former et informer

Les Français expriment une forte attente d'information sur l'exposition aux perturbateurs endocriniens. La SNPE 2 vise donc à fournir aux citoyens et aux acteurs de la prévention des informations sur les dernières connaissances scientifiques disponibles sur le sujet et à diffuser les bonnes pratiques permettant à chacun de réduire son exposition, en portant une attention particulière aux périodes de la vie les plus sensibles (petite enfance, puberté, grossesse) ainsi qu'à certaines situations de plus grande vulnérabilité (exposition professionnelle, contexte social, localisation géographique).

Pour répondre à cet objectif, l'Anses a élaboré, à la demande de la Direction générale de la prévention des risques (DGPR) et de la Direction générale de la santé (DGS), une liste de substances chimiques d'intérêt en raison de leur potentielle activité endocrine et a établi une méthodologie de priorisation de substances à évaluer ainsi qu'une méthode de catégorisation de ces substances selon leur caractère de perturbation endocrinienne avéré, présumé ou suspecté. L'agence a publié le 15 avril 2021⁶ les résultats de ses travaux en présentant notamment une liste de 906 substances d'intérêt du fait de leur action endocrine potentielle et en identifiant 16 substances prioritaires qu'elle considère comme devant faire l'objet d'une évaluation de leur danger en tant que perturbateur endocrinien. Après évaluation, l'Anses publiera et actualisera une liste de substances perturbatrices endocriniennes catégorisées en fonction du niveau de preuve scientifique (avéré, présumé, suspecté).

Afin d'informer les citoyens, la SNPE 2 prévoit également un certain nombre d'actions de sensibilisation. La première action en ce sens a été la création par Santé publique France du site Internet Agir pour bébé⁷, afin d'informer la population sur les risques liés à l'exposition aux produits chimiques dangereux et de partager les bonnes pratiques destinées à limiter les expositions, en ciblant les populations les plus à risque, à savoir les femmes enceintes et les enfants de moins de 3 ans, pour tendre vers une sobriété d'exposition aux substances chimiques. Ce site Internet a vocation à évoluer pour prendre en compte tous les âges de la vie. Santé publique France va également lancer, à partir de septembre 2021, une campagne de communication

pour faire la promotion de ce site Internet et donner des conseils pour adopter les bons gestes et limiter ainsi au maximum l'exposition aux produits chimiques dangereux.

Une autre action vise à délivrer aux citoyens une information claire sur la présence des perturbateurs endocriniens dans les produits. C'est dans ce cadre que la loi du 10 février 2020 relative à la lutte contre le gaspillage et à l'économie circulaire, dite AGEC, prévoit dans son article 13 qu'à partir du 1^{er} janvier 2022, toute personne mettant sur le marché des produits comportant des substances dont l'Anses a reconnu leurs propriétés de perturbation endocrinienne avérées, présumées, ou suspectées, et représentant un risque d'exposition particulier, en informe le consommateur, par voie électronique (modalités définies par voie réglementaire).

Enfin, la formation des professionnels est au centre de ce premier axe, et vise deux objectifs : la transmission des informations par les acteurs de la prévention auprès de la population et la protection des professionnels exposés aux perturbateurs endocriniens.

Concernant les professionnels de santé et acteurs de la prévention, l'École des hautes études en santé publique (EHESP) a ouvert à l'automne 2020 une formation en ligne sur les perturbateurs endocriniens et les risques chimiques autour de la périnatalité. Une deuxième session de formation aura lieu à l'automne 2021⁸. Par ailleurs, le Centre national de la fonction publique territoriale (CNFPT) a développé une stratégie de formation et de sensibilisation sur les perturbateurs endocriniens à destination des agents des collectivités.

Concernant les professionnels exposés, un inventaire des titres professionnels pouvant être concernés par les risques liés aux perturbateurs endocriniens a été réalisé par l'Agence nationale pour la formation professionnelle des adultes (Afp) afin d'identifier les professions les plus exposées aux risques, et de leur proposer des formations spécifiques pour diffuser les bonnes pratiques à adopter.

Protéger l'environnement et la population dans une approche One Health

La SNPE 2 s'inscrit dans le cadre d'une politique française et européenne ambitieuse en matière de santé et d'environnement, structurée par le Pacte vert pour l'Europe (Green Deal) et par le Plan national de santé environnement 4 (PNSE 4), conçus dans une approche One Health (Une seule santé) liant santé humaine, animale et environnementale.

Dans ce cadre, la SNPE 2 affiche une volonté de collecter davantage de données sur l'imprégnation des milieux par les perturbateurs endocriniens et de mieux connaître leur impact sur ces derniers. Ainsi, des actions de surveillance des différents milieux (air intérieur et extérieur, eau, sols) sont menées. Des études afin d'étudier plus en profondeur l'impact des perturbateurs endocriniens

4. <https://www.ecologie.gouv.fr/sites/default/files/SNPE%202%20-%20Plan%20d%27action.pdf>

5. https://www.ecologie.gouv.fr/sites/default/files/Bilan%20SNPE%20vf_3006.pdf

6. <https://www.anses.fr/fr/content/acc%20C3%A91%20C3%A9rer-%20E2%80%99%20C3%A9valuation-des-perturbateurs-endocriniens>

7. <https://www.agir-pour-bebe.fr/>. Le site agir pour bébé va changer de nom et devenir : <https://1000-premiers-jours.fr>

8. <https://formation-continue.ehesp.fr/formation/perturbateurs-endocriniens-et-risque-chimique/>



Les perturbateurs endocriniens

sur les milieux sont également en cours, à l'instar de l'enquête de l'Office français de la biodiversité (OFB) visant à identifier des lacunes sur la connaissance des sources et le devenir environnemental des perturbateurs endocriniens, leurs mécanismes d'action et leurs impacts sur le vivant. L'ensemble de ces données sera ensuite valorisé et mutualisé dans un espace commun facilitant l'accès aux données de santé environnement.

La protection de la population et de l'environnement passe également par le renforcement de l'encadrement réglementaire des perturbateurs endocriniens au niveau européen. Le 14 octobre 2020, la Commission européenne a publié sa stratégie sur les produits chimiques⁹. Celle-ci prévoit un certain nombre d'avancées sur les perturbateurs endocriniens qui correspondent à des demandes de longue date des autorités françaises, portées au travers de ses stratégies nationales sur les perturbateurs endocriniens, notamment :

- la nécessité d'obtenir rapidement une définition transversale des perturbateurs endocriniens qui s'applique à tous les secteurs pertinents ;
- un principe d'interdiction des substances dangereuses (dont les perturbateurs endocriniens), dans les produits de consommation courante, sauf rares dérogations pour des usages essentiels ;
- la révision de la réglementation REACH, notamment pour prendre en compte la notion d'effets combinés des substances chimiques et donc d'effets cocktails.

Les autorités françaises vont rester très mobilisées sur ces sujets.

Enfin, la SNPE 2 met la substitution des substances dangereuses au cœur de ses objectifs en mobilisant les entreprises vers des démarches d'innovation par le biais d'appels à projets et d'actions de sensibilisation. La thématique de la substitution a ainsi été ajoutée par la Direction générale des entreprises à l'appel à projet Résilience, grâce auquel un premier projet relatif à la substitution de perturbateurs endocriniens dans certains emballages alimentaires a pu être financé.

Améliorer les connaissances

Même si les connaissances sur les perturbateurs endocriniens ont beaucoup progressé, il reste un certain nombre d'inconnus et il est nécessaire de continuer à investir sur le long terme dans ce domaine. Dans son dernier axe, la SNPE 2 vise à renforcer et accélérer la recherche afin de mieux identifier les perturbateurs endocriniens, mieux comprendre leurs modes d'action, renforcer la surveillance des milieux, la surveillance sanitaire et le développement, l'approche clinique et la recherche translationnelle.

Ainsi, de nouveaux projets de recherche vont être lancés dans le cadre de divers programmes aux niveaux national

9. Cette stratégie vise à réduire au minimum les substances préoccupantes et à interdire les substances les plus nocives pour l'environnement et la population dans les produits de consommation. Elle constitue un premier pas sur la voie de l'ambition « zéro pollution » visée par le Pacte vert européen. https://ec.europa.eu/france/news/20201014/nouvelle_strategie_produits_chimiques_fr

et européen et notamment dans le cadre du nouveau partenariat européen sur l'évaluation des risques chimiques PARC, coordonné par l'Anses. De plus, la SNPE 2 prévoit une coordination pour soutenir la recherche et l'innovation sur les contaminants environnementaux, dont les perturbateurs endocriniens, ainsi qu'une meilleure lisibilité pour l'ensemble des parties prenantes sur les avancées de la recherche sur les perturbateurs endocriniens.

La création en 2019 de la plateforme d'accompagnement Pepper, projet porté notamment par le ministère chargé de l'environnement et par l'Institut national de l'environnement industriel et des risques (Ineris), répond aussi à ces objectifs. Issue d'une association entre des acteurs publics et privés, elle permet de prévalider des méthodes d'essai en toxicologie et écotoxicologie pertinentes pour caractériser des propriétés de perturbation endocrinienne, accélérant ainsi le processus de validation internationale.

Également, Santé publique France assure une surveillance épidémiologique de plusieurs indicateurs sanitaires de santé reproductive en lien avec l'exposition aux perturbateurs endocriniens. L'agence a publié, en mars 2021, le rapport *Variations spatiotemporelles du risque de cryptorchidies opérées en France et hypothèses environnementales*¹⁰. D'ici 2022, de nouvelles publications sont prévues dans le cadre de la prise en compte d'autres indicateurs de santé reproductive (fibrome utérin, endométriose, puberté précoce et sex-ratio). De plus, l'agence étudie la pertinence et la faisabilité d'élargir cette surveillance à de nouveaux indicateurs sanitaires en lien avec les perturbateurs endocriniens. Ce travail sera basé sur une consultation large d'experts et de parties prenantes via la méthode de consensus Delphi, prenant en compte l'intérêt épidémiologique et les préoccupations sociétales. À l'issue de cette consultation, commencée en 2021, les nouveaux indicateurs sanitaires devant faire l'objet d'une surveillance seront priorisés d'ici 2022.

Par ailleurs, Santé publique France poursuit la surveillance de l'imprégnation de la population avec le dosage de biomarqueurs d'expositions aux substances suspectées d'être à l'origine de perturbations endocriniennes et identifiées comme prioritaires. Les derniers résultats de l'étude Esteban¹¹ vont être publiés cette année, notamment sur les pesticides, PCB, dioxines et furanes. L'agence travaille, avec les experts et partenaires, à l'élaboration d'un nouveau programme national de biosurveillance qui sera lancé début 2023.

Mieux protéger l'environnement et la santé des citoyens vis-à-vis des perturbateurs endocriniens, c'est activer un ensemble de leviers : faire progresser la connaissance et accélérer la recherche, mieux informer, former et restreindre quand on estime disposer d'un faisceau de preuves convaincant. 👤

10. <https://www.santepubliquefrance.fr/docs/variations-spatiotemporelles-du-risque-de-cryptorchidies-operees-en-france-et-hypotheses-environnementales>

11. « Une étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition ». <https://www.santepubliquefrance.fr/etudes-et-enquetes/esteban>