



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*.