



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

(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

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

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>