

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 19 juillet 2016

## **AVIS** **de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,** **de l'environnement et du travail**

**relatif à «la définition de critères scientifiques définissant  
les perturbateurs endocriniens»**

---

*L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.*

*L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.*

*Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part à l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.*

*Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).*

*Ses avis sont publiés sur son site internet.*

---

L'Anses a été saisie le 9 mai 2016 par Madame la Ministre de l'Environnement, de l'Energie et de la Mer, en charge des relations internationales sur le climat, pour proposer des critères définissant les perturbateurs endocriniens (PE) qui pourront servir à définir la contribution française aux discussions communautaires actuelles sur cette question. Au cours de l'instruction de cette saisine, la Commission européenne (CE) a rendu public le 15 juin 2016 une proposition de critères d'identification des PE ainsi que plusieurs textes<sup>1</sup> visant à proposer un projet d'amendement des règlements en vigueur relatifs aux produits biocides et aux produits phytopharmaceutiques, *via* des projets d'acte délégué au titre du règlement biocides et acte d'exécution pour les phytos. L'Anses a donc fait évoluer le champ de la saisine initiale afin d'intégrer ces projets d'actes dans les éléments à prendre en compte.

### **1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE**

En mars 2012, l'Anses a publié un avis relatif à une demande d'appui scientifique et technique concernant la révision de la stratégie européenne relative aux PE. Cet avis avait été élaboré suite à une saisine du 3 février 2012 de la Direction générale de l'alimentation, la Direction générale de la santé, la Direction générale de la prévention des risques, la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes, et la Direction générale du travail.

---

<sup>1</sup> Draft Commission delegated regulation 528/2012. C(2016)3752 project & Annex 1 / Commission regulation 1107/2009. C(2016)3751 project & Annex 1 / COM (2016) 350 final / SWD (2016) 212 final.

Depuis 2012, différents rapports<sup>2</sup>, prises de position<sup>3</sup> et publications scientifiques<sup>4</sup> ont contribué à alimenter le débat scientifique, politique et sociétal au niveau communautaire et parmi les Etats membres sur les critères de définition des PE.

Une proposition a été rendue publique le 15 juin 2016 par la CE portant sur la définition de critères d'identification des PE ainsi que plusieurs textes visant à proposer un projet d'amendement des règlements en vigueur relatifs aux produits biocides et aux produits phytopharmaceutiques.

Dans ce cadre, Madame la Ministre de l'Environnement, de l'Energie et de la Mer, en charge des relations internationales sur le climat a demandé à l'Agence de participer aux discussions communautaires qui ont lieu sur ce sujet. L'Anses a donc décidé de réviser son avis de 2012 à l'aune des éléments publiés depuis, en particulier du projet proposé par la CE.

Les documents examinés dans le cadre de cette saisine sont donc :

- La feuille de route de 2014<sup>5</sup> qui proposait quatre options possibles pour les critères d'identification des PE et trois options relatives aux approches réglementaires pour la prise de décision.
- La Communication de la CE et les projets d'actes rendus publics le 15 juin 2016<sup>6</sup>.

## **2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE**

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 "Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003)".

La réponse à cette saisine a été coordonnée par la Direction de l'Evaluation des Risques et suivie par la Direction de l'Evaluation des Produits Réglementés. Au vu des contraintes en termes de délai ainsi que de la multiplicité des instances d'expertise de l'Anses concernées par cette question, il a été décidé de mettre en place un groupe d'expertise collective en urgence (GECU) qui est chargé de traiter cette demande. Ce GECU s'est réuni du 6 juin 2016 au 4 juillet 2016.

<sup>2</sup> Parmi lesquels :

- EFSA, Scientific Opinion on the hazard assessment of endocrine disruptors: scientific criteria for identification on endocrine disruptors and appropriateness of existing test methods for assessing effects mediated by these substances on human health and the environment. EFSA Journal, 2013, 11(3): 3132
- JRC scientific and policy reports: Key scientific issues relevant to the identification and characterization of endocrine disrupting substances. Report of the Endocrine Disruptors Expert Advisory Group, Sharon Munn and Marina Goumenou, 2013

<sup>3</sup> Parmi lesquelles :

- Dietrich DR *et al.*, Chem Biol Interact. 2013 Sep 5;205(1):A1-5. Scientifically unfounded precaution drives European Commission's recommendations on EDC regulation, while defying common sense, well-established science and risk assessment principles.
- BfR workshop : Scientific principles for the determination of endocrine disrupting properties of chemicals – a consensus statement

<sup>4</sup> Parmi lesquelles : Slama R *et al.*, Environ Health Perspect; Scientific Issues Relevant to Setting Regulatory Criteria to Identify Endocrine Disrupting Substances in the European Union

<sup>5</sup> Road map de la CE.

[http://ec.europa.eu/smart-regulation/impact/planned\\_ia/docs/2014\\_env\\_009\\_endocrine\\_disruptors\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/smart-regulation/impact/planned_ia/docs/2014_env_009_endocrine_disruptors_en.pdf)

<sup>6</sup> Executive summary of the impact assesment. SWD(2016) 212 final.

Communication from the commission to the European Parliament and the Council. COM(2016) 350 final

Draft Commission delegated regulation 528/2012. C(2016)3752 project & Annex 1

Commission regulation 1107/2009. C(2016)3751 project & Annex 1

Les Comités d'Experts Spécialisés (CES) «Produits phytosanitaires : substances et préparations chimiques» (CES PPP), «Substances chimiques visées par les règlements REACH et CLP» (CES REACH), «Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence» (CES Substances), et «Substances et produits biocides» (CES Biocides), et le groupe de travail sur les «perturbateurs endocriniens» (GT PE) ont été associés aux réflexions.

### **3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU GECU**

Les experts se félicitent de la publication, le 15 Juin 2016, de la proposition de critères d'identification des perturbateurs endocriniens (PE) par la Commission européenne (CE). La proposition repose sur la définition de l'OMS/IPCS, prenant en compte les effets sur l'Homme et les organismes non-cibles de l'environnement, ce qui est indispensable pour une évaluation globale des effets des PE. Les experts regrettent cependant l'absence d'un texte unique et harmonisé de critères de catégorisation applicable à l'ensemble des substances chimiques, quels que soient leurs usages.

Les experts constatent que la proposition ne retient pas l'option 1 définie par la CE dans la feuille de route sur les PE soumise à consultation publique en 2014, qui ne s'appuyait sur aucune définition des PE et maintenait les critères provisoires proposés par les réglementations en vigueur applicables aux produits biocides et produits phytopharmaceutiques. L'option 4 est également écartée ; la proposition rejette ainsi le principe de «puissance» (*potency*). Ces deux points s'avèrent en phase avec les avis précédents de l'Anses.

Le choix actuel de la CE, correspondant en partie seulement à l'option 2, conduit à n'identifier que les PE « avérés » et pas les PE « présumés ». Les experts regrettent ce choix. L'option 3 différencie les notions de PE « avérés », de PE « suspectés » et de « substances endocrines actives ». Cette option permettrait, pour l'identification des PE, une meilleure prise en compte des modes d'action et des données issues des approches *in vitro*.

#### **3.1. Analyse des propositions de définition et de critères de la CE**

##### **3.1.1. Définition des PE**

La CE propose une identification des PE reposant sur une seule catégorie. Or, comme elle le rappelle dans sa feuille de route, la définition de l'OMS/IPCS de 2002<sup>7</sup>, sur laquelle il y a consensus, comprend deux parties. En effet, l'OMS/IPCS définit un PE comme :

*“An exogenous substance or mixture that alters function(s) of the endocrine system and consequently causes adverse health effects in an intact organism, or its progeny, or (sub)populations”,*

*“A potential endocrine disruptor is an exogenous substance or mixture that possesses properties that might be expected to lead to endocrine disruption in an intact organism, or its progeny, or (sub) populations”.*

Ce deuxième alinéa, inclus dans la définition OMS/IPCS, définit un PE « suspecté » (*potential endocrine disruptor*). Les experts insistent sur la nécessité de ne pas dissocier ces deux composantes et de retenir une identification des PE en plusieurs catégories.

<sup>7</sup> Global assessment of the State of the Science of Endocrine Disruptors WHO/IPCS/EDC/, 2002

Conserver la notion de PE « présumé » (telle que proposée dans l'option 2 de la feuille de route de 2014) est indispensable pour prendre en compte au mieux les incertitudes et l'évolution des connaissances. De plus, décliner cette définition en trois catégories (telle que proposée dans l'option 3 de la feuille de route) permettrait une application réglementaire plus souple. Des niveaux d'encadrement différenciés pourraient ainsi être introduits en fonction des usages et des populations exposées. Par exemple, une interdiction des PE «avérés», des PE «présumés» et des PE «suspectés» pourrait être envisagée dans la réglementation encadrant les jouets. Dans le cas de la réglementation applicable aux produits phytopharmaceutiques, seuls les PE «avérés» et «présumés» seraient interdits, et les PE «suspectés» feraient l'objet d'un encadrement basé sur les risques.

### **3.1.2. Les propositions de critères rejetées par le GECU.**

#### **3.1.2.1. Proposition de la CE du 15 juin 2016 :**

Concernant les critères d'identification, l'application rigoureuse d'une partie seulement de la définition de l'OMS/IPCS 2002 sans tenir compte des PE « présumés » aboutit à une identification réglementaire très stricte : le niveau de preuve attendu pour définir une substance comme PE est très élevé et aucune incertitude n'est permise. Les experts déplorent le manque de gradation du niveau de preuve pour démontrer qu'une substance est un PE : souvent, l'état des connaissances disponibles ne permettra pas de conclure de façon ferme et définitive à un instant donné en dépit d'un faisceau de présomptions. Les experts soulignent que les niveaux de preuves ne s'appuient pas sur les mêmes types d'études<sup>8</sup> selon que l'on s'intéresse à la notion d'effet néfaste ou à celle de mode d'action PE.

La CE propose de classer une substance PE sur la base du poids de la preuve scientifique (*weight of the scientific evidence*) en accordant un crédit très élevé aux études réglementaires reposant sur des lignes directrices internationales reconnues, au détriment des études non standardisées. De ce fait, il est vraisemblable que peu de substances puissent être identifiées PE par l'application stricte de ces critères alors que, des modèles ou des protocoles expérimentaux ne reposant pas sur des lignes directrices, utilisés dans des études de bonne qualité, permettraient d'identifier des substances PE et potentiellement PE.

De plus, malgré la constante amélioration des lignes directrices internationales, des modèles et des protocoles pertinents manquent pour identifier un certain nombre d'effets néfastes et de nombreux mécanismes de perturbation endocrinienne. La standardisation est un processus long conduisant à un décalage entre les avancées scientifiques et leur reconnaissance au niveau international. Ces carences ont été identifiées par l'Organisation de coopération et de développement économique (OCDE) pour ce qui concerne les systèmes hormonaux autres que stéroïdiens (OCDE, 2012). Elles sont encore plus évidentes en matière de cibles environnementales telles que les invertébrés. En effet, les études qui suivent les lignes directrices ne concernent que les vertébrés et de ce fait excluent 95% de la biodiversité<sup>9</sup>.

<sup>8</sup> Par type d'étude on entend études épidémiologiques, études *in vivo*, études *in vitro*, études *in silico* ...

<sup>9</sup> Barnes, R.D., 1987. Invertebrate Zoology, 5th ed. Saunders, Philadelphia. ; Wilson, E.O., 1999. The diversity of life. Penguin, London. 406 pp.

**3.1.2.2. Option 1 de la feuille de route de 2014 :**

Cette option s'assimile à un *statu quo* : la définition d'un PE n'est pas abordée, ce qui n'est pas acceptable au vu des avancées scientifiques sur le sujet. Cette option, comme les critères intermédiaires, limite les effets néfastes aux cancérogènes et/ou reprotoxiques, ce qui est insuffisant dès lors qu'il s'agit d'attribuer à des perturbations endocriniennes la survenue d'effets néfastes. En particulier, cette option ne couvre pas la perturbation endocrinienne dans les espèces sauvages et domestiques, ce qui n'est pas acceptable. Conceptuellement, une classification PE devrait englober l'Homme et l'environnement (qui inclut toutes les espèces vivantes).

**3.1.2.3. Option 2 de la feuille de route de 2014 :**

L'option 2 est celle qui a servi de base à la proposition de la CE. Néanmoins, l'option 2 de la feuille de route de 2014 se distingue de la proposition actuelle dans le sens où elle intègre les PE « présumés » en plus des PE « avérés » en une même catégorie. Les experts ne retiennent pas cette option car elle est binaire et néglige les incertitudes et gradations de niveau de connaissance sur les substances chimiques pour ce qui concerne leur caractère PE en particulier.

**3.1.2.4. Option 4 de la feuille de route de 2014 :**

L'option 4 est également écartée par les experts qui rejettent le principe de «puissance» (*potency*), en accord avec les avis précédents de l'Anses. Cette notion, souvent liée à la dose à laquelle apparaît l'effet (effet de seuil) est complexe et variable car elle peut aussi faire référence à la gravité et/ou l'amplitude de cet effet.

En conclusion, les experts rejettent la proposition de la CE s'agissant des options 1, 2 et 4 de la feuille de route 2014. L'option 3 est celle qui est préconisée et discutée ci-dessous par les experts.

**3.1.3. La proposition de critères plébiscitée par le GECU**

**3.1.3.1. Les avantages de la classification en plusieurs catégories**

L'option 3 de la feuille de route aborde un certain nombre de concepts clefs de l'identification des PE qui seront abordés dans une partie spécifique relative aux questions scientifiques (cf. section 4).

Elle propose surtout de distinguer les PE en trois catégories (PE « avérés », « suspectés » ou « substances endocrines actives » qu'il faudrait voir évoluer en PE « avérés », « présumés » ou « suspectés ») et offre ainsi une meilleure garantie de la prise en compte de l'ensemble des données disponibles sur une substance à un instant donné.

A l'image de ce qui est actuellement fait pour les substances cancérogènes, mutagènes, reprotoxiques (CMR), une approche graduée permettrait de mieux prendre en compte les incertitudes et faciliter le jugement d'experts. De plus, cette catégorisation permettrait une déclinaison réglementaire adaptée. Des niveaux d'encadrement différenciés pourraient ainsi être introduits en fonction des usages et des populations exposées (par exemple, une réglementation plus sévère pour les jouets avec interdiction des PE «avérés», « présumés » et «suspectés»). Enfin, comme elle s'apparente au système de classification européen existant (cf. ci-dessous), son application pourrait être rendue rapidement opérationnelle.



### 3.1.3.2. Exemple du système de classification du règlement (CE) n°1272/2008<sup>10</sup> dit règlement CLP

A titre d'exemple, une substance est classée toxique pour la reproduction humaine dans la catégorie 1 quand il est avéré qu'elle a des effets néfastes sur la fonction sexuelle et la fertilité ou le développement des êtres humains (1A) ou s'il existe des données provenant d'études animales (1B), donnant fortement à penser que la substance est susceptible d'avoir un effet néfaste sur la reproduction humaine.

Elle est classée dans la catégorie 2 quand les résultats des études humaines ou animales ne sont pas suffisamment probants pour justifier une classification dans la catégorie 1, mais font apparaître un effet indésirable sur la fonction sexuelle et la fertilité ou sur le développement.

L'évolution constante des connaissances sur le mode d'action des substances, justifie la mise en place de plusieurs catégories afin de pouvoir identifier le plus tôt possible une substance qui entrainerait des effets PE mais avec un niveau de preuve insuffisant pour la classer en catégorie 1.

### 3.1.3.3. Conséquences théorique d'une classification CLP ne comportant qu'une seule catégorie

Si l'on appliquait le niveau de preuve demandé dans la proposition de la CE pour les PE (1 seule catégorie) au système de classification existant (règlement CLP n°1272/2008), il y aurait peu de substances classées (cf. Tableau 1). En effet, le niveau de preuve demandé correspond à une classification en catégorie 1A.

**Tableau 1** : Nombre de substances CMR harmonisées jusqu'à la 7<sup>ème</sup> adaptation au progrès technique (ATP) du règlement CLP

Classe / Catégorie	C <sup>1</sup>	M <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
1A	239 (22%)	0	22 (8%)
1B	669 (61%)	422 (76%)	139 (47%)
2	183 (17%)	131 (24%)	132 (45%)

1/ Cancérogène : induit des tumeurs et/ ou des cancers.

2/ Mutagène : augmente la fréquence des mutations héréditaires dans des populations de cellules et/ou d'organismes.

3/ Reprotoxique : induit des effets néfastes sur la fonction sexuelle et la fertilité des hommes et des femmes adultes, ainsi que par des effets indésirables sur le développement de leurs descendants).

Les cancérogènes sont identifiés lorsque la substance testée induit des tumeurs. Malgré des critères simples, seules 22% des substances ayant une classification harmonisée pour cette classe de danger le sont en catégorie 1A (cf. Tableau 1). Pour les classes de dangers plus complexes à identifier (qui manquent d'études permettant d'identifier ce danger de manière indiscutable), aucune substance n'est classée en catégorie 1A pour les mutagènes, (alors que 422 sont en catégorie 1B et 131 en catégorie 2), et seulement 8% le sont pour les reprotoxiques.

A titre de comparaison, si la classification CMR ne reposait que sur une seule catégorie à l'instar de ce que propose la CE pour les PE, des substances telles que le formaldéhyde (mutagène de catégorie 2 et cancérogène de catégorie 1B), le tétrachloroéthylène (cancérogène de catégorie 2), le trichloroéthylène (mutagène de catégorie 2 et cancérogène de catégorie 1B), dont les propriétés cancérogènes font aujourd'hui consensus, ne seraient pas classées. De même, la classification R1B du BPA en raison de ses effets reprotoxiques présumés pour l'Homme n'aurait pas pu être adoptée.

<sup>10</sup> Règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n° 1907/2006.

En se fondant sur les classifications CMR harmonisées du règlement CLP, il apparaît donc vraisemblable que les critères proposés par la CE ne permettraient pas (ou peu) d'identifier des PE.

### **3.2. Mise en œuvre de l'identification des PE**

Le choix opéré par la CE vise à définir les critères d'identification des PE en fonction des contraintes spécifiques de mise en œuvre des réglementations sur les produits biocides et phytopharmaceutiques. La proposition de la CE va donc au-delà de la seule question de l'identification des PE en général, puisque celle-ci s'accompagne de préconisations de gestion dans des réglementations sectorielles. La proposition actuelle de la CE mélange ainsi la définition des critères d'identification d'un PE avec sa mise en œuvre.

Par exemple, la notion d'organisme non-cible, quoique nécessaire pour les usages phytopharmaceutiques et biocides, introduit *de facto* une distinction dans le traitement des PE entre ces deux réglementations et les autres réglementations européennes (REACH, cosmétiques...). De plus, pour des usages phytopharmaceutiques et biocides d'une même substance chimique, les organismes non-cibles pourraient diverger. Enfin, pour les substances chimiques qui relèvent du règlement REACH, toutes les espèces peuvent être considérées comme non-cibles.

Aussi, en ce qui concerne les produits biocides et phytopharmaceutiques, les experts proposent de distinguer :

- L'identification d'un PE indépendamment de son usage, c'est à dire en ne tenant pas compte de la notion d'organisme cible ou non-cible,
- Les modalités d'approbation des substances actives phytopharmaceutiques ou biocides PE pour des organismes cibles définies dans chacun des règlements ad hoc.

Par ailleurs, les experts préconisent que la classification soit réalisée par une instance européenne unique qui pourrait être l'ECHA, de manière à éviter tout risque de divergence de classification pour une substance donnée. Les modalités d'autorisation des substances relèveront des instances ou comités prévues par les différentes réglementations concernées, sur une base commune d'identification du danger qui fait consensus.

Il serait aussi souhaitable que des critères plus précis et opérationnels de classification des PE puissent être proposés en lien avec les outils déjà disponibles, tels que la stratégie de tests de l'OCDE (*OECD conceptual framework for testing and assessment of endocrine disrupters*<sup>11</sup>). Ce niveau de détail pourrait être abordé dans un document guide ultérieur. En effet, la proposition actuelle de la CE intègre des éléments qui relèvent d'un guide technique modifiable en fonction des avancées scientifiques plutôt que de textes plus contraignant comme des règlements.

Ainsi le niveau de preuve attendu (et actuellement mentionné dans la définition (3)(a),(b) et (c) des sections A et B du règlement biocides ou 3.(3)(a),(b) et (c) du règlement concernant les produits phytopharmaceutiques (CE) n° 1107/2009<sup>12</sup>) mériterait plutôt d'être explicité dans ce guide technique.

Le niveau de preuve nécessaire à l'identification de certains effets néfastes est défini dans le règlement CLP et décliné dans son guide technique. C'est le niveau de preuve du mode d'action

<sup>11</sup> OECD Conceptual Framework for Testing and Assessment of Endocrine Disrupters (GD 150, August 2012)

<sup>12</sup> Règlement (CE) n° 1107/2009 du Parlement européen et du Conseil du 21 octobre 2009 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques et abrogeant les directives 79/117/CEE et 91/414/CEE du Conseil

PE qu'il convient de clarifier dans un guide technique dédié. Ce travail a été initié par l'OCDE pour les effets oestrogéniques, stéroïdiens, thyroïdiens et androgéniques.

### **3.3. Application réglementaire des critères PE**

La CE propose une modification du règlement relatif aux produits phytopharmaceutiques afin d'introduire la notion de « risques d'exposition négligeables » pour l'approbation de certaines substances. Cette notion d'approbation dans le cas de « risque d'exposition négligeable » introduit une ambiguïté supplémentaire (étant donné que ce « risque d'exposition négligeable » est décrit comme une absence d'exposition de l'Homme). De plus, la notion de risque négligeable pour l'environnement n'est pas définie dans le texte de proposition de la CE.

Pour ce qui concerne les biocides, cette notion est déjà abordée dans le règlement en vigueur.

Les experts ne sont pas favorables à ce que, pour un PE, le cadre réglementaire prenne en considération la notion d'exposition ou de risque, étant donné qu'il est difficile en l'état actuel des connaissances, de définir un seuil en deçà duquel l'exposition ou le risque pourraient être qualifiés de « négligeables ». Ces difficultés sont dues aux spécificités liées aux modes d'action des PE ; les fenêtres de vulnérabilité des populations exposées (Homme et autres espèces vivantes), ainsi que la possibilité de relations dose-réponse non monotones justifient cette position.

En revanche, les experts sont en faveur de l'extension du principe d'un cadre réglementaire des PE fondé sur le danger aux usages autres que ceux applicables aux produits biocides et aux produits phytopharmaceutiques (produit cosmétiques, produits chimiques ...). Concernant les PE « suspectés », une évaluation de risque pourrait être conduite au préalable à l'autorisation pour la substance incriminée.

### **3.4. S'agissant de la distinction d'un effet PE pour l'Homme et l'environnement :**

La classification d'une substance de type « perturbateur endocrinien », est destinée à couvrir l'ensemble des espèces vivantes, incluant l'Homme et les autres espèces vivantes. Elle s'applique sans distinction pour la santé humaine et l'environnement, ainsi qu'il est souligné dans le document C(2016)3751 et ses annexes : *“Scientific criteria for the determination of endocrine disrupting properties of active substances, safeners and synergists, [...], which are to ensure a high level of protection of both human and animal health and the environment .”*

La caractérisation des effets néfastes des produits biocides et phytopharmaceutiques est déclinée dans les annexes des documents précités en deux sections séparées relatives à l'Homme et aux espèces non-cibles. Cette séparation sémantique apparaît inadéquate au regard de l'état de l'art des connaissances scientifiques et les experts recommandent donc que les substances soient au final classées PE indépendamment du fait qu'elles soient PE pour l'Homme ou PE pour l'environnement.

**En conclusion, il est important de distinguer :**

- ce qui relève de l'identification, par une instance unique au niveau européen, d'un PE en différentes catégories,
- ce qui doit être précisé dans un guide technique :
  - le niveau de preuve nécessaire à l'inclusion dans chacune des catégories,
  - le type d'étude utilisable pour évaluer le niveau de preuve,
- ce qui a trait à l'encadrement de l'usage des PE en fonction des populations exposées et qui doit être décliné dans les réglementations dédiées en fonction des usages. Cela comprend :



- les catégories de substances autorisées (cela pourra différer en fonction des réglementations).
- les organismes cibles/ non-cibles.

#### 4. RECOMMANDATIONS DU GECU

Les experts recommandent par ailleurs que la réflexion soit poursuivie sur certains des aspects de la définition et de classification des PE. Ces points sont brièvement évoqués ci-dessous.

##### **S'agissant de la délimitation du système hormonal (notions, définitions et conséquences)**

Certains modes d'action de perturbation endocrinienne (en particulier en lien avec les fonctions de reproduction) ont jusqu'à présent retenu l'attention et font l'objet d'un nombre important de recherches et développements de méthodes d'essai. Ainsi, toutes les fonctions endocriniennes (telles que celles liées aux hormones stéroïdiennes, thyroïdiennes, parathyroïdiennes, pancréatiques,...) des organismes potentiellement exposés doivent être prises en compte, incluant l'Homme et les espèces présentes dans l'environnement. De plus, les préoccupations soulevées par les PE dépassent le cadre de la reproduction, et il est important d'intégrer les différents effets néfastes dans l'identification des PE en développant les protocoles d'études nécessaires pour leur prise en compte.

Enfin, il serait nécessaire de préciser ce que sous-tend le terme « système endocrine ». En effet, si une définition stricte est donnée dans le document guide de l'OCDE par exemple, l'état de l'art montre qu'il est aujourd'hui difficile de distinguer les effets paracrines / autocrines / intracrines des effets endocrines. Ainsi, l'hormone (ou le messenger chimique) n'est pas obligatoirement véhiculée par le sang. Les cellules d'un même organe dialoguent entre elles grâce à des signaux chimiques qui diffusent dans la lymphe interstitielle à l'intérieur de l'organe. Ces signaux chimiques peuvent être ce qu'on appelle des "hormones" ou bien des "facteurs".

##### **S'agissant des effets primaires *versus* effets secondaires**

Les experts sont d'accord pour ne prendre en compte que des effets primaires de perturbation endocrinienne et estiment que lorsque l'effet néfaste observé est consécutif à un mode d'action non PE, celui-ci ne devrait pas être pris en considération. Cependant, au regard des outils disponibles pour identifier les modes d'action, les experts soulignent qu'il sera très difficile de démontrer qu'un effet néfaste est lié à un effet primaire PE plutôt qu'à un effet secondaire à un effet non PE.

Néanmoins, le texte de l'option 3 mériterait d'être simplifié comme suit: « *the experimental studies used to determine if a substance is an endocrine disruptor shall provide clear evidence that the endocrine-mediated adverse effects are not non-specific secondary consequences of other non PE toxic effects* ».

De plus, une substance montrant un effet PE, non secondaire à un effet toxique mais à des doses plus fortes qu'une autre toxicité (irritation par exemple) méritera quand même d'être identifiée PE. En effet, la prise en compte de la toxicité à la dose la plus faible ne protégera pas forcément de l'effet PE identifié, celui-ci pouvant avoir une courbe dose-réponse non monotone.

## **5. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE**

L'Anses endosse les conclusions et recommandations présentées ci-dessus qui ont fait l'objet d'un consensus au sein du Groupe d'experts (GECU) dont les membres siègent également dans les collectifs d'experts suivants de l'Anses : CES PPP, Biocides, REACh, Substances, GT PE.

L'Anses recommande ainsi de retenir la définition et les critères d'identification PE de l'option 3 préalablement proposée dans la feuille de route de la Commission<sup>13</sup>. Elle propose également, comme cela figure dans la Stratégie Nationale sur les Perturbateurs Endocriniens (SNPE), de distinguer les PE en trois catégories : PE « avérés », PE « présumés » et PE « suspectés ».

Cette option s'appuie sur la définition OMS/IPCS d'un PE tout en reflétant le niveau d'incertitudes et ce, en dehors de tout contexte réglementaire spécifique. L'agence en outre recommande l'application de critères intégrant le niveau de preuve, considérant qu'un tel dispositif permettrait l'application d'une classification unique et d'une gestion adaptée aux différents contextes réglementaires selon les usages et les populations.

L'Anses insiste sur la nécessité de distinguer la définition et l'identification d'un PE (indifféremment pour l'Homme ou l'environnement) qui devrait être conduite par une instance unique au niveau européen, des modalités d'approbation de ces substances selon leur usage.

Roger GENET

---

<sup>13</sup> [http://ec.europa.eu/smart-regulation/impact/planned\\_ia/docs/2014\\_env\\_009\\_endocrine\\_disruptors\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/smart-regulation/impact/planned_ia/docs/2014_env_009_endocrine_disruptors_en.pdf)

## **MOTS-CLES**

Perturbateurs endocriniens, définition, critères, classification, catégories, espèces cibles et non-cibles, Homme, Environnement.

## **ANNEXE 1 : PRESENTATION DES INTERVENANTS**

**PRÉAMBULE** : Les experts membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

### **GRUPE D'EXPERTISE COLLECTIVE EN URGENGE**

---

#### **Président**

M. Jean-Pierre CRAVEDI – Directeur de Recherche, INRA.

#### **Membres**

M. Luc BELZUNCES – Directeur de Recherche, INRA, Laboratoire de Toxicologie Environnementale.

M. Georges DE SOUSA – Ingénieur de recherche, INRA.

M. Dominique LAFON – Médecin du Travail, Dassault Falcon Service.

M. Michel GUERBET – Professeur, Université de Rouen.

M. Eric THYBAUD – Responsable de pôle, INERIS.

Mme Paule VASSEUR – Professeur émérite, Université de Lorraine.

M. Claude EMOND – Professeur adjoint de clinique, Université de Montréal.

M. Christophe MINIER – Directeur adjoint DAST, ONEMA.

### **PARTICIPATION ANSES**

---

#### **Coordination scientifique**

M. François POUZAUD – Chef de projet scientifique – Anses

#### **Contribution scientifique**

Mme Cécile MICHEL – Adjointe d'unité - Anses

M. Christophe ROUSSELLE – Chef d'unité – Anses

Mme Béatrice CHION – Chef d'unité – Anses

Mme Stéphanie ALEXANDRE – Adjointe d'unité - Anses

#### **Secrétariat administratif**

Mme Séverine BOIX-PETRE – Anses