

Maisons-Alfort, le 7 novembre 2011

Le directeur général

AVIS

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

**relatif à une demande d'appui scientifique et technique
concernant la stratégie européenne pour 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 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 rendus publics.

L'Anses a été saisie le 6 septembre 2011 par la Direction générale de l'alimentation sur une demande d'appui scientifique et technique concernant la stratégie européenne pour les perturbateurs endocriniens.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Dans le cadre des travaux communautaires relatifs à la stratégie européenne sur les perturbateurs endocriniens, la Commission a commandité un rapport dressant l'état de l'art sur l'évaluation des perturbateurs endocriniens. La première partie de ce rapport a récemment été publiée sous la forme d'un rapport intermédiaire.

Ce rapport ainsi que le plan d'actions prévu par la Commission européenne et les propositions des Etats membres ont été présentés lors de deux journées d'informations, les 26 novembre 2010 et 19 mai 2011.

Il est demandé à l'Anses d'apporter son analyse sur le travail actuellement mené au niveau européen et de l'OCDE, et les conséquences possibles de ces évolutions dans le régime d'évaluation d'autorisation des produits phytopharmaceutiques. Il est également demandé à l'Agence de faire des propositions sur les critères de définition du caractère perturbateur endocrinien.

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 demande d'appui scientifique et technique a été réalisée par la Direction des produits réglementés. Elle a été présentée au Comité d'experts spécialisé "Produits phytosanitaires : substances et préparations chimiques" le 25 octobre 2011.

3. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

1^{ère} partie : Etat des lieux des travaux menés au niveau européen et de l'OCDE

Cette 1^{ère} partie présente d'une part, un résumé des principaux axes du plan d'actions de la Commission, fondé sur le 4^{ème} rapport intermédiaire de la Commission sur la mise en œuvre de la stratégie européenne sur les perturbateurs endocriniens, et d'autre part, un bref résumé du rapport intermédiaire, préparé par un consultant à la demande de la Commission, sur l'état des connaissances relatives aux perturbateurs endocriniens.

Ces résumés, aussi fidèles que possible, ont pour objet de resituer l'état d'avancement des réflexions européennes actuelles autour de la prise en compte des perturbateurs endocriniens dans le cadre des dispositions réglementaires. Ils n'ont pas pour objet de présenter la position de l'Agence vis-à-vis de la problématique de la perturbation endocrinienne en termes de santé humaine ou de l'environnement.

Cette 1^{ière} partie présente également les différentes propositions des Etats Membres, des Organisations Non Gouvernementales et des industriels sur la définition du caractère perturbateur endocrinien.

1 CONTEXTE

Afin de répondre rapidement et efficacement aux préoccupations concernant les perturbateurs endocriniens, la Commission européenne a adopté, en décembre 1999, une stratégie communautaire concernant les perturbateurs endocriniens¹. Cette stratégie énumère les besoins essentiels en matière d'approfondissement de la recherche, de coopération internationale, d'information de la population et d'action politique. Elle préconise des actions à court, moyen et long termes. Le 30 mars 2000, le Conseil Environnement a adopté des conclusions sur la stratégie communautaire, qui insistent sur le principe de précaution, sur la nécessité d'élaborer des stratégies promptes et efficaces de gestion des risques et sur la nécessaire cohérence avec la politique générale dans le domaine des substances chimiques. Le 26 octobre 2000, le Parlement européen a adopté une résolution sur les perturbateurs endocriniens, qui encourage l'application du principe de précaution et enjoint la Commission de recenser les substances requérant une action immédiate. Le Conseil a invité la Commission à lui faire rapport sur l'avancement des travaux à intervalles réguliers et, en décembre 2009 il a demandé à la Commission de faire figurer dans son rapport des recommandations relatives à la façon de prendre en compte dans la réglementation communautaire, les expositions à de multiples perturbations endocriniennes. A ce jour, la Commission a produit 4 rapports^{2,3,4,5}, dont le dernier est résumé ci-dessous.

1.1 *Etat d'avancement des actions à court-terme*

1.1.1 Liste des substances prioritaires

La Commission a élaboré une liste prioritaire de substances vis-à-vis de leurs possibles propriétés perturbatrices endocriniennes. La base de données, contenant les informations utilisées pour établir

¹ Communication from the Commission to the Council and the Euro[ean Parliament-Community Strategy for Endocrine Disrupters. COM (1999) 706 final

² Communication from the Commission to the Council and the European Parliament on the implementation of the Community Strategy for Endocrine Disrupters. COM (2001) 262 final

³ Commission staff working document on implementation of the Community Strategy for Endocrine Disrupters. SEC (2004) 1372.

⁴ Commission staff working document on the implementation of the Community strategy for endocrine disrupters. SEC(2007) 1635.

⁵ Commission staff working document on the implementation of the Community strategy for endocrine disrupters. SEC(2011) 1001 final.

cette liste, a été mise sur le site internet de la DG Environnement⁶. La Commission examine actuellement la possibilité de créer une base web interactive sur les substances présentant des effets perturbateurs endocriniens.

1.1.2 Communication au public

La communication au public se fait par le biais de différents sites internet :

- un site internet consacré à l'information générale et aux activités de la Commission sur les perturbateurs endocriniens géré par la DG Environnement⁷,
- un site internet dédié à la recherche sur les perturbateurs endocriniens géré par la DG Recherche (RTD)⁸,
- un site internet géré par le "European Commission's Joint Research Center (DG-JRC)⁹".

1.1.3 Programmes de surveillance

De nombreux programmes de surveillance concernant l'ensemble des substances chimiques, sont menés au niveau national, européen et mondial. En revanche, il y a actuellement peu de coordination sur la manière dont les données sont recueillies, gérées, évaluées et signalées dans ces différents programmes. La Commission examine actuellement comment remédier à ce problème.

1.2 Etat d'avancement des actions à moyen terme

1.2.1 Identification et évaluation des perturbateurs endocriniens

La Commission et plusieurs États membres ont commencé à travailler sur les critères permettant l'identification des perturbateurs endocriniens. L'OCDE travaille au développement de lignes directrices permettant de tester les potentiels effets perturbateurs endocriniens. A ce jour, sept méthodes d'essais ont été adoptées et plusieurs autres sont en préparation (voir la liste de ces lignes directrices en annexe 1).

1.2.2 Recherche

De nombreux programmes de recherche européens ont été mis en place, dont :

- Le cluster CREDO (Cluster of Research on Endocrine Disruption in Europe)¹⁰, qui a démontré que l'approche conventionnelle pour estimer des doses sans effets n'était pas pertinente pour prendre en compte les effets à faible doses et qui a permis de mieux comprendre les effets cumulatifs de plusieurs substances à même mode d'action.
- Le projet REPROTECK¹¹ dont l'objectif était le développement de test *in vitro*. Plus de 20 tests reflétant les effets possibles sur la reproduction ont été mis en place.
- Le réseau d'excellence CASCADE¹² dont l'objectif était de remodeler l'environnement de la recherche en Europe.
- Le projet NEWGENERIS¹³ qui s'occupe de l'impact de l'exposition aux substances génotoxiques dans le développement des cancers et des troubles immunitaires chez l'enfant.
- Le projet PHIME¹⁴ qui s'occupe de l'impact à long terme de l'exposition répétée à de faibles doses de plusieurs substances pour les populations sensibles.
- Le projet BIOCOP¹⁵ qui s'occupe du développement de nouvelles technologies pour la détection des divers contaminants alimentaires.
- Le cluster NECTAR¹⁶ (Network for Environment Chemical Toxicants Affecting Reproduction) qui travaille sur l'impact de l'exposition du fœtus à des substances perturbatrices endocriniennes.
- Le projet OBELIX¹⁷ qui travaille sur le lien entre l'exposition prénatale à des perturbateurs endocriniens et le développement ultérieur de certaines pathologies (par exemple l'obésité).

⁶ http://ec.europa.eu/environment/endocrine/strategy/short_en.htm

⁷ http://ec.europa.eu/environment/endocrine/index_en.htm

⁸ http://ec.europa.eu/research/endocrine/index_en.html

⁹ http://hpc.jrc.ec.europa.eu/our_activities/cons-prod-nutrition/endocrine_disrupters

¹⁰ http://ec.europa.eu/research/endocrine/projects_clusters_en.html

¹¹ <http://www.reprotect.eu/>

¹² <http://www.cascadenet.org/>

¹³ <http://www.newgeneris.org/>

¹⁴ <http://www.phime.org/>

¹⁵ <http://www.biocop.org/>

¹⁶ <http://www.nectarcluster.eu/>

- Le projet PERFOOD¹⁸ qui travaille sur les composés perfluorés dans les produits alimentaires.

1.3 Etat d'avancement des actions à long-terme

- **REACH**

Les substances identifiées comme ayant des propriétés perturbatrices endocriniennes peuvent être soumises à la procédure d'autorisation dans le cadre du règlement communautaire REACH¹⁹ n° 1907/2006.

L'autorisation s'applique, sans limite de tonnage, aux substances très préoccupantes (SVHC²⁰) au sens de l'article 57 du règlement REACH, c'est-à-dire les cancérigènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction de catégorie 1 ou 2, les substances persistantes, bioaccumulables et toxiques (PBT), les substances très persistantes et très bioaccumulables (vPvB) telles que définies par l'annexe XIII du règlement REACH mais aussi à toute substance qui suscite un niveau de préoccupation équivalent aux effets susmentionnés et notamment aux perturbateurs endocriniens.

Dès lors, tout fabricant, importateur ou utilisateur en aval ne peut, au-delà d'une certaine date, mettre sur le marché cette substance en vue d'une utilisation ou l'utiliser lui-même sans autorisation préalable, sauf si cet usage en est exempté. L'autorisation peut être accordée s'il est démontré que les risques liés à l'utilisation de la substance sont valablement maîtrisés ou lorsqu'en l'absence de substances ou de technologies de remplacement appropriées, les avantages socio-économiques sont supérieurs au(x) risque(s) identifié(s).

L'article 57(f) du règlement REACH s'applique plus particulièrement aux substances qui présentent des propriétés perturbatrices endocriniennes puisqu'il permet d'identifier en tant que substance très préoccupante "les substances telles que celles possédant des propriétés perturbant le système endocrinien [...] pour lesquelles il est scientifiquement prouvé qu'elles peuvent avoir des effets graves sur la santé humaine [...] qui suscitent un niveau de préoccupation équivalent à celui suscité par l'utilisation d'autres substances énumérées aux points a) à e)" dudit article et, en particulier, aux substances cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction de catégorie 1A ou 1B.

Le guide, à destination des autorités compétentes, pour la préparation d'un dossier d'identification d'une substance très préoccupante²¹ offre une interprétation générale de cet article et considère qu'un élément clé de la définition d'une substance "de niveau de préoccupation équivalent" se rapporte à l'existence d'une preuve scientifique d'effets graves pour l'homme ou l'environnement. Par ailleurs, il est également précisé qu'il est nécessaire de tenir compte de l'incertitude liée à l'utilisation d'une évaluation des risques standard pour de telles substances mais aussi des conséquences sanitaires d'une évaluation des risques erronée pour ce type de substance.

- **Produits de protection des plantes**

Les substances identifiées comme ayant des propriétés perturbatrices endocriniennes pour la santé ne peuvent être approuvées conformément au règlement (CE) n° 1107/2009²². De plus, la Commission est tenue de présenter, au plus tard le 14 décembre 2013, des propositions de mesures concernant les critères scientifiques pour la détermination des propriétés de

¹⁷ <http://www.theoelixproject.org/>

¹⁸ <http://perfood.eu/>

¹⁹ Règlement (CE) n° 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH), instituant une agence européenne des produits chimiques, modifiant la directive 1999/45/CE et abrogeant le règlement (CEE) n° 793/93 du Conseil et le règlement (CE) n° 1488/94 de la Commission ainsi que la directive 76/769/CEE du Conseil et les directives 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE et 2000/21/CE de la Commission

²⁰ Substance of Very High Concern

²¹ ECHA. (2007). Guidance for the preparation of an Annex XV dossier on the identification of substances of very high concern, (p. 58).

²² 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

perturbation endocrinienne par rapport à la santé humaine (Annexe II, paragraphe 3.6.5 du règlement (CE) n° 1107/2009).

Toutefois dans l'attente de l'adoption de ces critères, les substances qui, en vertu des dispositions du règlement (CE) n°1272/2008²³, sont - ou doivent être - classées parmi les agents cancérogènes de catégorie 2 et toxiques pour la reproduction de catégorie 2 sont considérées comme ayant des effets perturbateurs endocriniens.

En outre, les substances telles que celles qui, en vertu des dispositions du règlement (CE) n°1272/2008 sont – ou doivent être – classées parmi les agents toxiques pour la reproduction de catégorie 2 et qui ont des effets toxiques sur les organes endocriniens, peuvent être considérées comme ayant de tels effets perturbateurs endocriniens.

Au regard des impacts écologiques, les substances actives ayant des effets perturbateurs endocriniens qui peuvent provoquer des effets sur les organismes non-cibles ne peuvent pas non plus être approuvées. Cependant, contrairement aux impacts sur la santé humaine, la Commission n'a pas l'obligation de présenter des critères pour la détermination de ces propriétés vis-à-vis des organismes non-cibles.

Enfin, une substance considérée comme ayant des effets perturbateurs endocriniens pouvant être néfastes pour l'homme ne peut être approuvée que s'il est envisagé sa substitution conformément à l'article 24 du règlement (CE) n°1107/2009.

- **Biocides**

Le futur règlement Biocide, qui viendra abroger la directive 98/8/CE²⁴, sera très similaire au règlement (CE) n° 1107/2009 en ce qui concerne les perturbateurs endocriniens et les critères d'approbation des substances biocides.

- **Cosmétiques**

Les substances ayant des effets perturbateurs endocriniens ne sont actuellement pas limitées en vertu du règlement (CE) 1223/2009²⁵. Toutefois la Commission devra réexaminer ce règlement à l'égard des substances ayant des propriétés de perturbation endocrinienne, quand les critères d'identification des perturbateurs endocriniens seront disponibles ou au plus tard le 11 janvier 2015.

- **Matériaux au contact des denrées alimentaires**

La Commission, suite à l'avis²⁶ de l'EFSA's Scientific Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF) et en appliquant le principe de précaution, a interdit l'utilisation du Bisphénol A dans les biberons. Par contre, son utilisation a été maintenue dans les autres matières plastiques au contact des denrées alimentaires avec une limite de migration spécifique de 0,6 mg/kg de denrée alimentaire.

- **Eau**

Les directives 2000/60/CE²⁷ et 2008/105/CE²⁸ relatives au contrôle des substances chimiques présentant un risque pour l'environnement aquatique et/ou pour la santé humaine via le milieu

²³ 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.

²⁴ Directive 98/8/CE du Parlement européen et du Conseil du 16 février 1998 concernant la mise sur le marché des produits biocides

²⁵ Règlement (CE) n° 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques.

²⁶ Scientific Opinion on Bisphenol A: evaluation of a study investigating its neurodevelopmental toxicity, review of recent scientific literature on its toxicity and advice on the Danish risk assessment of Bisphenol A. EFSA Journal 2010; 8(9): 1829 {116pp}

²⁷ Directive 2000/60/CE du Parlement européen et du Conseil du 23 octobre 2000 établissant un cadre pour une politique communautaire dans le domaine de l'eau

²⁸ Directive 2008/105/CE du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 établissant des normes de qualité environnementale dans le domaine de l'eau, modifiant et abrogeant les directives du Conseil 82/176/CEE, 83/513/CEE, 84/156/CEE, 84/491/CEE, 86/280/CEE et modifiant la directive 2000/60/CE

aquatique, peuvent inclure des substances perturbatrices du système endocrinien et sont considérées comme des substances dangereuses prioritaires. La Commission devrait présenter à l'automne 2011 une liste de substances dangereuses prioritaires selon les principes de priorisation précisés à l'article 13 de la directive 2000/60/CE.

- **Sécurité et santé au travail**

Lorsque les perturbateurs endocriniens peuvent présenter un risque pour la santé et la sécurité des travailleurs, les exigences réglementaires de la directive 98/24/CE²⁹ seront applicables. La Commission devra proposer des valeurs limites d'exposition indicatives (Indicative Occupational Exposure Limit values) qui devront être appliquées dans l'UE.

- **Jouets**

La directive 2009/48/CE³⁰ améliore les règles en vigueur pour la commercialisation de jouets qui sont produits et importés dans l'UE en vue de réduire les accidents liés à des jouets et obtenir des bénéfices sanitaires à long terme. Elle apporte, en particulier, des références sur les substances, en limitant les quantités de certains produits chimiques qui peuvent être contenus dans les matériaux utilisés pour les jouets. Ces dispositions pourraient être appliquées aux perturbateurs endocriniens sur la base d'une évaluation substance par substance.

1.4 Exposition à de multiples perturbateurs endocriniens

En réponse à la demande du Conseil, la Commission a examiné la façon dont l'exposition à de multiples perturbateurs endocriniens est actuellement traitée dans la législation européenne.

La législation européenne existante offre déjà certaines possibilités pour évaluer les impacts cumulatifs de plusieurs substances à l'égard de leur impact sur le système endocrinien. Dans le cadre de la législation communautaire relative aux produits phytopharmaceutiques, des méthodologies sont développées pour évaluer l'impact cumulatif des substances actives. Ces méthodologies, une fois validées, seront également applicables aux substances actives ayant des impacts sur le système endocrinien.

Toutefois, la législation communautaire actuelle ne prévoit pas une évaluation complète et intégrée des effets cumulatifs en tenant compte des différents itinéraires d'exposition et des différents types de produits.

²⁹ Directive 98/24/CE du Conseil du 7 avril 1998 concernant la protection de la santé et de la sécurité des travailleurs contre les risques liés à des agents chimiques sur le lieu de travail (quatorzième directive particulière au sens de l'article 16, paragraphe 1, de la directive 89/391/CEE)

³⁰ Directive 2009/48/CE du Parlement européen et du Conseil du 18 juin 2009 relative à la sécurité des jouets

2 RÉSUMÉ DU RAPPORT “STATE OF THE ART ASSESSMENT OF ENDOCRINE DISRUPTERS, 2ND INTERIM REPORT, PROJECT CONTRACT NUMBER 070307/2009/550687/SER/D3”

En 2002, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a publié un premier rapport³¹ sur l'état des connaissances relatives aux perturbateurs endocriniens. Très récemment, la Commission européenne a souhaité actualiser ces connaissances et a mandaté un consultant pour effectuer un nouvel état de l'art, ceci dans la perspective d'une possible évolution réglementaire, fonction des avancées de la science dans ce domaine. La première partie de ce travail a fait l'objet d'un volumineux rapport³², publié le 31/01/2011. Le résumé présenté ci-dessous en reprend les points essentiels ainsi que les conclusions reflétant l'opinion des auteurs..

2.1 Définition d'une substance chimique à propriétés de perturbateur endocrinien (PE) – implications réglementaires

Les définitions publiées par les agences gouvernementales nationales ou internationales divergent sur la notion d'effet « adverse » et « organisme intact ». Ainsi, l'US-EPA³³ ne considère pas la perturbation endocrinienne comme un effet néfaste en soi mais plutôt comme un mode ou un mécanisme d'action pouvant conduire in fine à la survenue d'effets cancérigènes ou reprotoxiques, ceux-ci étant pris en compte dans les évaluations réglementaires. Cependant toutes ces définitions présentent une faiblesse car elles ne s'appuient pas sur des effets objectivés par des tests expérimentaux précis. Aucun test ne permet actuellement d'appréhender les conséquences potentiellement variées et complexes de la perturbation des fonctions endocriniennes, si on définit celle-ci par son mode d'action. Bien que de nouveaux tests soient en cours de développement, dans la majorité des cas les modèles ou les tests spécifiquement adaptés sont inexistants.

La définition de l'OMS/IPCS qui résulte d'un consensus international³⁴, a été adoptée comme définition dans le cadre des travaux de l'European Community Strategy for Endocrine Disrupters : “An endocrine disrupter is 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.” Cette définition a été complétée par la notion de perturbateur endocrinien (PE) potentiel : “A potential endocrine disrupter 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.” Enfin, la définition d' « effet néfaste » a été adoptée lors de la réunion organisée par le BfR à Berlin en novembre 2009 : “A change in morphology, physiology, growth, reproduction, development or lifespan of an organism which results in impairment of functional capacity or impairment of capacity to compensate for additional stress or increased susceptibility to the harmful effects of other environmental influences”.

En résumé, les définitions qui ne contiennent pas la notion d'effet néfaste ne sont pas assez discriminatoires et englobent un nombre très important de substances ; à l'inverse les définitions qui introduisent la notion d'effet néfaste posent le problème de la définition même de l' « effet néfaste » dans le contexte du fonctionnement du système endocrinien, qui pourrait s'avérer trop restrictive et écarterait des substances ayant réellement des propriétés de perturbateur endocrinien.

2.2 Problématiques émergentes

Modulation des voies de signalisation via leurs récepteurs

Les récepteurs nucléaires sont au cœur de la régulation de nombreux gènes impliqués dans la prolifération et la différenciation cellulaire, le développement, l'homéostasie et le métabolisme. La

³¹ WHO/IPCS. Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disrupters. WHO, 2002.

³² State of the art assessment of endocrine disrupters. 2nd Interim Report, Project Contract Number 070307/2009/550687/SER/D3, PART 1 Summary of the state of the science. Richard Evans, Andreas Kortenkamp, Olwenn Martin, Rebecca McKinlay, Frances Orton, Erika Rosivatz

³³ US-EPA : Environmental Protection Agency des Etats-Unis

³⁴ Japon, USA, Canada, OCDE et UE

recherche s'est focalisée sur la liaison des substances PE aux récepteurs nucléaires des hormones stéroïdes (œstrogène et androgène), qui entraîne une perturbation de la liaison des hormones naturelles, ainsi qu'au récepteur arylhydrocarbure (AhR), qui régule les enzymes clés du métabolisme (dont les cytochromes P450). Cependant il s'avère difficile d'établir un lien entre les effets observés au niveau des récepteurs et leurs conséquences potentielles chez l'homme ; de plus il existe des différences inter espèces importantes. Tout ceci a des conséquences sur le développement et le choix de tests adaptés. Même si de nombreux tests ont été mis au point, un seul test OCDE (n°455) *in vitro* a été validé pour la détection des substances ayant une activité agoniste œstrogénique. Par ailleurs des outils de modélisation informatique sont disponibles (modèles SAR, QSAR, ...).

Faibles doses

La problématique des faibles doses bouleverse le dogme de la toxicologie réglementaire conventionnelle qui postule que des effets qui ne se produisent pas suite à l'exposition à des doses élevées d'une substance chimique ne peuvent être induits par des doses beaucoup plus faibles. En effet de nombreuses études, notamment conduites avec des substances PE remettent en question ce concept et on dispose actuellement d'un faisceau de preuves indiquant que, très souvent, les effets de faibles doses de substances PE ne peuvent être prédits à partir des expérimentations menées à doses élevées. Ainsi, les recherches actuelles combinant la toxicologie, la biologie du développement, l'endocrinologie et la biochimie ont montré que certaines courbes décrivant les relations dose-réponse n'étaient pas linéaires mais se présentaient sous la forme de courbes « en U » ou « en U inversé », traduisant une apparente réversion ou une inversion de l'effet dans la région des faibles doses du continuum des doses ; d'où le questionnement actuel sur la pertinence d'évaluer les risques des substances PE sur la base d'une relation dose-réponse de type linéaire.

Expositions multiples

La problématique des effets de mélanges complexes de substances est difficile à aborder expérimentalement. Le principal enjeu de la toxicologie des mélanges est la possibilité de quantifier les effets d'un mélange de substances chimiques à partir de la connaissance des effets causés par chacune des substances prises individuellement ; à cela s'ajoutent les concepts d'additivité, de synergie et d'antagonisme. Les conséquences pour l'évaluation des risques sont importantes car il faut distinguer l'approche cumulative (addition des doses, action indépendante) de l'approche spécifique aux mélanges de substances PE (indice de danger, point of departure index et approche TEF³⁵ -mélanges de dioxines-).

Effets épigénétiques

Les mécanismes épigénétiques (méthylation de l'ADN, des histones,...) sont responsables de l'empreinte génomique et sont à la base de l'expression différentielle des gènes. Il est maintenant établi que certaines substances PE ont la capacité d'altérer l'épigénome, ce qui peut produire des effets transgénérationnels via des mécanismes épigénétiques. Ces modifications épigénétiques peuvent se produire tout au long de la vie d'un organisme vivant et peuvent être transmis lors de la division cellulaire. Il faut cependant distinguer la capacité d'une substance chimique à induire des modifications épigénétiques, d'une substance chimique capable de provoquer des effets de type PE via des mécanismes épigénétiques.

Prostaglandines

Les prostaglandines (notamment PGD2) jouent un rôle important dans la régulation de la différenciation des cellules de Sertoli, impliquées dans le développement sexuel masculin (cascade SRY-SOX9-PGD2). La perturbation de cette voie de signalisation par des substances PE est probablement à l'origine du syndrome de dysgénésie testiculaire.

2.3 Effets sur la santé humaine – Reproduction

Santé reproductive masculine

Les études mettant en relation santé reproductive masculine et exposition aux substances PE, s'intéressent généralement à 3 catégories d'effets adverses 1) diminution de la qualité du sperme et

³⁵ TEF: Toxic Equivalent Factor

hypofertilité, 2) perturbation du développement masculin pendant la vie fœtale provoquant des malformations du tractus urogénital (cryptorchidie, hypospadias, diminution de la distance anogénitale), 3) tumeurs des cellules germinales (testiculaires). Skakkebak *et al.*³⁶ ont suggéré en 2001 que ces pathologies, qui avaient vraisemblablement une étiologie commune, pouvaient constituer un syndrome qu'ils ont appelé syndrome de dysgénésie testiculaire (TDS) ; ainsi pendant la vie fœtale masculine, une diminution de l'action des androgènes aura un impact négatif sur le fonctionnement des cellules de Sertoli et les cellules de Leydig, ce qui se traduira par des anomalies fonctionnelles ou organiques de gravité variable de l'appareil reproducteur. Ces auteurs ont également émis l'hypothèse de l'exposition environnementale à certaines substances chimiques comme facteur étiologique. Par la suite, de nombreux travaux sont venus étayer ces hypothèses, dont notamment les études sur les substances modulant les prostaglandines pendant la grossesse telles que les anti-inflammatoires non stéroïdiens et la survenue d'effets adverses sur le développement de l'appareil reproducteur masculin.

Quelques études épidémiologiques ont mis en évidence des associations, relativement faibles cependant, avec certaines substances chimiques précises. Par ailleurs des effets cumulatifs ont été démontrés dans le cas d'expositions combinées, mais les méthodes permettant une exploration plus fine en épidémiologie humaine manquent encore.

A l'exception du cancer du testicule, toutes les composantes du TDS peuvent être reproduites avec les modèles animaux expérimentaux (essais OCDE 414, 416), ce qui permet l'identification de substances chimiques capables d'induire des anomalies de l'appareil reproducteur chez le rat. L'essai OCDE 443, étude étendue de toxicité pour la reproduction sur une génération chez le rat, comprend l'examen des effets critiques pertinents pour la détection des substances susceptibles d'interférer avec le développement sexuel mâle normal. Le test *in vivo* de Hershberger (n°441) détecte l'activité agoniste ou antagoniste au niveau du récepteur des androgènes.

Des essais *in vitro* permettant le screening de substances ayant potentiellement des effets *in vivo* sont disponibles : antagonistes du récepteur des androgènes, inhibition de la synthèse des stéroïdes. Un test *in vitro* pour le screening des inhibiteurs des prostaglandines D2 est disponible, bien que peu utilisé. Cependant les corrélations entre l'observation d'une activité *in vitro* et la survenue de perturbations du développement sexuel masculin restent encore à établir et l'extrapolation *vitro-vivo* n'est actuellement pas possible.

Santé reproductive chez la femme

Il n'existe pas de mécanisme global pouvant expliquer les différentes pathologies affectant la fonction de reproduction chez la femme : puberté précoce, troubles de la fécondité et de la fertilité, syndrome des ovaires polykystiques, endométriose et fibromes utérins.

Puberté précoce

L'âge de la puberté est génétiquement contrôlé, mais il peut être aussi influencé par des facteurs environnementaux. Les études épidémiologiques menées en Europe et aux USA ont montré une tendance à l'apparition de la puberté à un âge de plus en plus précoce qui ne peut être expliquée par la seule augmentation de l'obésité, dont on suspecte par ailleurs qu'elle pourrait résulter d'effets PE sur la programmation du développement fœtal.

La latence entre exposition et apparition de la puberté, l'importance du moment de l'exposition pendant les phases sensibles du développement fœtal, l'établissement du diagnostic constituent autant de limites à l'épidémiologie. Il a cependant été démontré expérimentalement que l'exposition à des xénobiotiques à certains stades critiques du développement fœtal pouvait influencer l'âge de la puberté. Les tests OCDE n°416, 426 et 443 permettent de rechercher des effets sur l'apparition de la puberté.

Fécondité féminine

La fécondité englobe un ensemble de paramètres liés à la capacité à concevoir : profil hormonal, menstruation, fausses-couches, réserve ovarienne, sénescence reproductive et ménopause. Des

³⁶ Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. 2001. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Human Reproduction* 16:972-978.

études épidémiologiques récentes ont mis en évidence l'action de certains contaminants environnementaux sur plusieurs paramètres de la fécondité féminine. Les tests OCDE court et moyen terme tels que n°407, 416 et 443 sont adaptés à l'évaluation de la fécondité.

Syndrome des ovaires polykystiques

Il s'agit d'un trouble endocrinien hétérogène considéré comme la pathologie du système endocrinien la plus commune chez les femmes en âge de procréer regroupant troubles menstruels, stérilité, hirsutisme, acné, obésité et syndrome métabolique. Bien que les facteurs génétiques soient à l'origine de ce syndrome, l'importance de l'«environnement gestationnel » et du mode de vie a été démontrée par l'hétérogénéité phénotypique au sein des familles. Si les tests OCDE 415 et 416 sont en théorie capables de détecter des substances agissant selon un mécanisme androgénique, leur sensibilité est trop faible pour détecter un risque potentiel accru chez des femmes génétiquement prédisposées à développer ce syndrome.

Fertilité et issues de grossesse anormales

Les issues de grossesse anormales comprennent avortement spontané, grossesse extra-utérine, mort fœtale, mort à la naissance, accouchement prématuré, faible poids de naissance, sexe ratio et certaines malformations congénitales. La recherche épidémiologique, en lien avec des facteurs environnementaux a produit une littérature abondante, mais la principale difficulté vient de ne pouvoir différencier les effets causés par l'exposition maternelle ou paternelle. Les tests OCDE 440, 416 et 443 sont adaptés à la recherche de ces effets critiques, sauf la perte implantatoire qui diffère chez le rongeur.

Endométriose

Il s'agit d'un trouble très fréquent caractérisé par la présence d'endomètre ectopique avec menstruation rétrograde, source de douleurs abdominales. L'endométriose pourrait résulter de l'action combinée d'une susceptibilité génétique, d'une altération de la réponse immunitaire et hormonale (excès d'œstrogène, progestérone), et des facteurs environnementaux. Il n'existe actuellement aucun modèle expérimental permettant la recherche de l'activité potentielle d'une substance sur le développement de l'endométriose.

Fibrome utérin

Le fibrome utérin est une tumeur bénigne monoclonale des cellules du muscle lisse utérin provoquant ménorragies, douleurs abdominales, hypofertilité et grossesses à risque. Il est une cause majeure d'hystérectomie. Le rôle potentiel des substances PE est fortement suspecté dans la survenue de ces tumeurs hormono-dépendantes.

2.4 Effets sur la santé humaine – cancers hormono-dépendants

Le rôle des substances PE dans l'apparition de cancers hormono-dépendants tels que le cancer du sein, de la prostate, des testicules et de la thyroïde est fortement suspecté.

L'approche expérimentale actuelle utilisée pour identifier les substances induisant un cancer mammaire est mise en défaut : le test classique de cancérogénicité sur 2 ans chez le rongeur manque de spécificité pour détecter les cancérogènes à mode d'action hormonal alors que les essais capables de détecter les substances induisant un cancer mammaire par un mode d'action endocrinien n'ont pas été testés pour leur sensibilité. Aucun des tests OCDE actuels *in vivo* proposés pour tester les substances PE n'a la capacité d'identifier les substances cancérogènes pour le sein.

Bien que le mécanisme précis par lequel certaines substances seraient capables d'induire un cancer de la prostate n'ait pas encore été élucidé, le rôle clé des agents à activité androgénique et œstrogénique est fortement suspecté dans l'étiologie de ce cancer. Plus de 10 modèles animaux de cancérogénèse ont été décrits mais aucun n'est en mesure de reproduire toutes les caractéristiques de cette pathologie chez l'homme : androgéno-dépendance, apparition d'une androgéno-indépendance aux stades plus avancés, croissance lente avec de longues périodes de latence, capacité à métastaser vers les ganglions lymphatiques, les os et d'autres organes. De

plus, de nombreuses souches de rat (dont Fischer344) utilisées dans les études de cancérogénicité ne sont pas sensibles à l'induction de tumeurs prostatiques par des androgènes.

Plus de 90% des tumeurs du testicule sont des cancers des cellules germinales, parmi lesquelles on observe 50% de séminomes. Les facteurs de risque identifiés sont en relation avec un déséquilibre hormonal ou une insuffisance androgénique lors de la vie fœtale ; ainsi l'exposition pendant des fenêtres critiques de la vie fœtale à des substances à activité œstrogénique ou anti-androgénique peut augmenter le risque d'apparition de ce type de tumeurs testiculaires. Ces tumeurs sont rarement observées chez les rongeurs et les modèles animaux actuels ne sont pas adaptés.

L'homéostasie thyroïdienne peut être altérée par des substances PE via de nombreux mécanismes d'action (effets directs, indirects sur la synthèse, la sécrétion et le métabolisme des hormones thyroïdiennes), ce qui peut entraîner l'apparition de cancers de la thyroïde. Les modèles animaux ne sont pas adaptés à cause des différences inter espèces rongeur/homme ; toutefois il semblerait que les œstrogènes aient un rôle important car les femmes sont plus atteintes par ce type de cancer que les hommes, ce qui a été montré par des tests *in vitro* où un traitement par l'œstradiol augmente la prolifération de lignées cellulaire thyroïdiennes tumorales.

2.5 Effets sur la santé humaine – métabolisme et développement

Toxicité pour le développement neuropsychique

La perturbation de la fonction thyroïdienne constitue un mécanisme endocrinien majeur à l'origine d'effets neurotoxiques car les hormones thyroïdiennes jouent un rôle crucial dans le développement du système nerveux central pendant la vie fœtale et après la naissance chez l'homme. Les voies de signalisation androgéniques et œstrogéniques sont également impliquées dans le neurodéveloppement car des récepteurs aux hormones stéroïdiennes sont exprimés dans le cerveau et peuvent être la cible de substances PE. Il existe 4 tests OCDE *in vivo* utilisés pour l'exploration d'effets neurotoxiques, mais seul le n°426 est spécifique de la neurotoxicité développementale.

Syndrome métabolique, obésité et diabète

Le syndrome métabolique englobe résistance à l'insuline, hyperinsulinémie, hypertension et dyslipidémie et est caractérisé par la présence de 3 des 5 déterminants : adiposité abdominale, hypertension, cholestérol HDL bas, élévation des triglycérides et glycémie anormale. Les liens existants entre le système endocrinien et le contrôle du métabolisme donnent une forte plausibilité biologique à l'hypothèse que les perturbateurs endocriniens puissent être à l'origine de troubles métaboliques. Il n'existe pas ou peu de modèles animaux mais de nombreux modèles *in vitro* ont été développés pour tester l'action des substances au niveau des récepteurs nucléaires (œstrogènes, androgènes, glucocorticoïdes, PPAR γ), dont on sait qu'ils jouent un rôle important dans la régulation métabolique des organismes vivants.

2.6 Ecotoxicologie

Invertébrés

Les connaissances sur le système endocrinien des invertébrés sont limitées. Cependant, des études sur mollusques, arthropodes et crustacés montrent que les hormones de reproduction de ces organismes ont des structures similaires à celles des vertébrés. Bien que leurs fonctions diffèrent, les effets observés suite à leur stimulation ou leur inhibition peuvent être extrapolés aux vertébrés. Les essais réalisés sur ces organismes peuvent donc être utilisés à titre de screening pour des effets pertinents chez les vertébrés.

Des effets tels que l'induction de l'imposex (développement d'organes génitaux mâles chez les femelles) et des déformations de la coquille de gastéropodes marins et de bivalves ont été observés.

En ce qui concerne les pesticides, les régulateurs de la croissance des insectes, qui ont des effets endocriniens intentionnels, peuvent entraîner des effets sur la croissance et le développement des organismes non cibles, dont les vertébrés.

Poissons

La différenciation sexuelle des poissons s'effectue à différents stades selon l'espèce et est dépendante des conditions environnementales telles que la température et le taux de nutriments. Les paramètres mesurés pour évaluer les effets reprotoxiques chez le poisson sont :

- l'index gonado-somatique associé à une augmentation de la synthèse de vitellogénine (VTG) et l'œstrogénicité,
- l'histopathologie des gonades, mais les altérations survenant lors de la spermatogénèse peuvent être naturelles,
- l'induction de la vitellogénine : biomarqueur d'exposition aux œstrogènes, mais sans lien évident avec des effets histopathologiques et des troubles de la reproduction. D'autre part, l'induction de VTG est dépendante de la saison, de la température,... et est donc très variable selon les échantillons. Une extrapolation au terrain est ainsi délicate.
- la production d'œufs et la fertilisation : mesure qui doit être accompagnée d'histopathologie pour distinguer les effets de perturbation endocrinienne de la toxicité générale.

La croissance et le développement des poissons sont pilotés par les hormones de croissance et les hormones thyroïdiennes. Ces dernières peuvent avoir un impact sur les capacités de reproduction, mais selon un mécanisme mal connu. Les modifications d'induction de ces deux types d'hormones peuvent induire :

- un impact sur les rôles de dominance des mâles induisant une modification du comportement de reproduction et une diminution du nombre de nids produits,
- un comportement de stress pouvant entraîner une perte de capacité de reproduction, une perte de poids et une diminution d'efficacité du système immunitaire. Cependant, ces effets n'ont été observés que sur adultes et il existe peu d'informations sur les impacts réels sur la reproduction. Il est donc difficile de se baser sur ces critères dans un cadre décisionnaire.

Il existe plusieurs essais standardisés de screening et de reproduction sur poissons (cf annexe 1).

Amphibiens

La différenciation des gonades s'effectue pendant le stade larvaire selon trois possibilités :

- indifférencié : développement en tant que femelle puis développement du tissu testiculaire chez les mâles après la métamorphose,
- semi-différencié : identique mais le tissu testiculaire se développe pendant la métamorphose,
- différencié : le développement s'effectue selon un sexe génétique. Les essais disponibles réalisés sur la croissance et le développement sont effectués avec des espèces ayant ce type de développement.

Cette différenciation peut varier entre des populations d'une même espèce vivant dans des zones différentes, et il est donc difficile de mettre en évidence des relations causes/effets.

La glande thyroïdienne est impliquée dans les processus de métamorphose et des modifications de son fonctionnement peuvent avoir un effet sur la métamorphose finale des organismes. D'autre part, les œstrogènes, selon des mécanismes peu connus, peuvent inhiber la métamorphose.

Les essais OCDE, listés en annexe 1, sont des essais de screening permettant de mettre en évidence un effet de perturbation de la thyroïde.

Reptiles

La détermination sexuelle des reptiles dépend du génotype et de la température.

Une diminution de la taille des organes reproducteurs mâles chez des alligators et des phénomènes de féminisation chez les tortues ont été observés, sans toutefois pouvoir être mis en relation avec la présence de perturbateurs endocriniens en l'absence de dosage des contaminants dans l'environnement.

Des connaissances approfondies sur la biologie des reptiles et les dimorphismes naturels sont nécessaires afin d'appréhender les effets potentiels de certaines substances.

Oiseaux

Lors de la différenciation sexuelle des oiseaux, le phénotype mâle est dominant, les femelles dépendant de la synthèse des œstrogènes par les ovaires pendant l'embryogénèse. L'exposition aux œstrogènes peut donc stimuler le développement du phénotype femelle. Parmi les essais normalisés sur une et deux générations sur oiseaux, le plus pertinent pour observer les effets liés à la perturbation endocrinienne est celui sur deux générations (cf annexe 1).

Les effets du DDT et d'autres pesticides organochlorés sur la reproduction des oiseaux du fait de l'affinement de l'épaisseur de la coquille ont été démontrés.

La glande thyroïde est impliquée dans la croissance et le développement des oiseaux. Un dysfonctionnement de cette glande et des malformations ont été observées chez des oiseaux prédateurs.

Des effets sur le comportement ont également été observés avec une diminution de la reproduction lorsqu'il y a un mâle pour plusieurs femelles, une diminution de la défense du nid et un temps moins important passé par la femelle pour couvrir.

Mammifères

La littérature mentionnée dans le rapport ne fait état que des mammifères marins dont les populations déclinent, leur longue durée de vie les exposant pendant plus longtemps pendant leur phase juvénile, et leur mode d'alimentation (accumulation de graisse avant l'hiver) favorisant une accumulation des polluants bioaccumulables.

L'altération de la production des hormones thyroïdiennes et de croissance a été corrélée à la présence de polluants organiques persistants (POP). De même, des niveaux de POP dans le sang et les tissus ont été corrélés avec l'échec de la reproduction et des effets néfastes sur l'appareil reproducteur féminin chez les pinnipèdes et les cétacés.

Il n'existe pas d'essai OCDE spécifique pour les mammifères marins. Néanmoins, les essais sur les rongeurs peuvent être utiles. Des essais *in vitro* pourraient être développés, des biopsies de peau prélevées chez différentes espèces de dauphins ayant été maintenues en culture.

3 PROPOSITIONS DES ETATS MEMBRES, DES ORGANISATIONS NON GOUVERNEMENTALES ET DES INDUSTRIELS SUR LA DEFINITION DU CARACTERE PERTURBATEUR ENDOCRINIEN

3.1 Propositions de certains Etats Membres

3.1.1 Résumé de la proposition commune Allemagne/Royaume-Uni³⁷ sur la définition réglementaire d'un perturbateur endocrinien en relation avec un effet potentiel sur la santé humaine

Une substance doit être considérée comme étant un perturbateur endocrinien et ne pourra ainsi être approuvée dans le cadre du règlement (CE) n°1107/2009 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques (à moins que l'exposition ne soit négligeable) lorsqu'elle répond à la définition suivante (proposée par l'OMS en 2002) et aux critères associés.

Il s'agit d'une substance ou d'un mélange exogène altérant les fonctions du système endocrinien et induisant donc des effets nocifs sur la santé d'un organisme intact, de ses descendants ou (sous-populations) et qui répond aux critères suivants :

- Les effets néfastes sont observés dans une ou plusieurs études de toxicité de qualité acceptable, lorsque la voie d'administration de la substance est pertinente pour l'exposition humaine.
- Il existe un lien mécanistique (mode d'action) plausible entre les effets toxiques observés et la perturbation endocrinienne.
- Les effets observés chez les animaux de laboratoire sont jugés comme étant pertinents pour l'Homme.
- Les effets néfastes graves liés à la perturbation endocrinienne apparaissent à une dose inférieure ou égale à la valeur indicative permettant la classification en catégorie 1 pour la toxicité spécifique pour certains organes cibles à la suite d'expositions répétées (STOT-RE 1) du règlement (CE) n°1272/2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges.

3.1.2 Résumé de la proposition du Danemark³⁸ sur l'établissement de critères pour les perturbateurs endocriniens et les options réglementaires

Les substances sont divisées en deux groupes :

- **Catégorie 1 : les perturbateurs endocriniens avérés**

Cette catégorie correspond à la définition de perturbateur endocrinien définie par l'OMS (cf ci-dessus). Les substances placées dans cette catégorie ne pourront être approuvées dans le cadre du règlement (CE) n°1107/2009 (à moins que l'exposition ne soit négligeable).

Une substance est placée dans la catégorie 1 lorsqu'elle est connue pour produire des effets perturbateurs endocriniens néfastes chez l'Homme ou l'animal vivant dans l'environnement ou lorsqu'il existe de fortes présomptions, à partir d'études animales, éventuellement complétées par d'autres informations, que la substance ait la capacité de causer des effets perturbateurs endocriniens chez l'Homme ou l'animal vivant dans l'environnement.

Les études animales doivent fournir des preuves évidentes d'effets perturbateurs endocriniens en l'absence d'autres effets toxiques, ou, si ces effets perturbateurs endocriniens apparaissent conjointement avec d'autres effets toxiques, ils ne doivent pas être considérés comme étant secondaires à ceux-ci.

³⁷ Joint DE-UK position paper : Regulatory definition of an endocrine disrupter in relation to potential threat to human health, BfR, Mai 2011

³⁸ Establishment of criteria for endocrine disruptors and options for regulation, Danish Ministry of the Environment, Environmental Protection Agency, Mai 2011

Cependant, lorsqu'il existe des doutes sur la pertinence de l'effet néfaste pour l'homme ou l'environnement à partir des informations disponibles sur le mécanisme, la catégorie 2a peut être plus appropriée.

Les substances sont allouées à cette catégorie si :

- les effets néfastes observés *in vivo* sont causés de manière très plausible par un mode d'action de type perturbation endocrinienne ;
- le mode d'action de perturbation endocrinienne *in vivo* est clairement lié aux effets néfastes observés *in vivo* (par exemple par lecture croisée).

● **Catégorie 2 : les perturbateurs endocriniens potentiels**

La définition des perturbateurs endocriniens potentiels, également proposée par l'OMS, est la suivante : un perturbateur endocrinien potentiel est une substance ou un mélange exogène, possédant des propriétés susceptibles d'induire une perturbation endocrinienne dans un organisme intact, chez ses descendants ou au sein de (sous-)populations. Cette catégorie est divisée en 2 sous-catégories : la catégorie 2a pour les perturbateurs endocriniens suspectés et la catégorie 2b pour les substances possédant des indications de propriétés de perturbation endocrinienne. Des données supplémentaires devront être fournies pour que ces substances placées en catégories 2a ou 2b soit autorisées dans le cadre du règlement (CE) n°1107/2009.

▪ **Catégorie 2a : les perturbateurs endocriniens suspectés**

Une substance est placée dans la catégorie 2a lorsqu'il existe des preuves d'effets perturbateurs endocriniens observés chez l'Homme ou l'animal de laboratoire, et lorsque ces preuves ne sont pas suffisamment convaincantes pour placer la substance en catégorie 1.

Ces effets perturbateurs endocriniens doivent être observés en l'absence d'autres effets toxiques, ou, s'ils apparaissent conjointement avec d'autres effets toxiques, ils ne doivent pas être considérés comme étant secondaires à ceux-ci.

Les substances sont allouées à cette catégorie si :

- les effets néfastes observés *in vivo* sont causés de manière présumée par un mode d'action de type perturbation endocrinienne ;
- le mode d'action de perturbation endocrinienne *in vivo* est présumé lié aux effets néfastes observés *in vivo* (par exemple par lecture croisée) ;
- le mode d'action de perturbation endocrinienne *in vitro* est associé à des données *in vivo* de toxicocinétique (et à d'autres informations pertinentes telles une lecture croisée, une catégorisation chimique, des prédictions (Q)SAR).

▪ **Catégorie 2b : les substances possédant des indications de propriétés de perturbation endocrinienne**

Une substance est placée dans la catégorie 2b lorsqu'il existe des preuves *in vitro/in silico* indiquant un potentiel de perturbation endocrinienne chez l'organisme intact.

Ces preuves peuvent aussi être des effets observés *in vivo* qui pourraient potentiellement être dus à une perturbation endocrinienne (effets généraux mais non spécifiques).

3.2 **Résumés des propositions des Organisations Non Gouvernementales**

3.2.1 **Résumés des propositions du Pesticide Action Network Europe³⁹ relative aux pesticides ayant des propriétés de perturbation endocrinienne**

Une substance doit être considérée comme ayant des propriétés de perturbation endocrinienne, et ne peut donc être autorisée en tant que substance active en vertu des dispositions du règlement (CE) n°1107/2009, à partir du moment où un effet est observé au niveau du système endocrinien, incluant les effets secondaires à d'autres effets toxiques. Il n'est pas nécessaire de connaître le mécanisme d'action.

³⁹ PAN Europe position paper on criteria for endocrine disrupting pesticides, Mai 2011

L'approche doit être basée sur le danger et non sur l'évaluation de risques.

Une analyse approfondie de la littérature scientifique doit être réalisée afin d'évaluer les dangers de la substance étudiée. Les données provenant d'organismes indépendants sont privilégiées.

Un protocole d'étude moderne devrait être développé par des scientifiques indépendants travaillant sur la perturbation endocrinienne. Afin d'identifier une substance ayant des propriétés de perturbation endocrinienne, il est nécessaire d'étudier tous les systèmes hormonaux, de tester les faibles doses, de considérer la notion de fenêtre d'exposition et donc d'administrer la substance à des animaux pendant leur développement.

Concernant l'interprétation des résultats d'études, les effets observés chez l'animal doivent par défaut être considérés comme pertinents pour l'Homme. La notion de seuil ne doit pas être utilisée pour les propriétés de perturbation endocrinienne. S'il existe un doute quant à la présence d'effets néfastes dus à une substance aux propriétés de perturbation endocrinienne, le principe de précaution doit s'appliquer et cette substance doit être retirée du marché dans l'attente de l'évaluation d'autres informations.

3.2.2 Résumés des propositions du Chemical Health and Environment Monitoring Trust et WWF European Policy Office⁴⁰ sur la réglementation des substances actives présentant des propriétés de perturbation endocrinienne selon REACH et la réglementation relative aux pesticides

Afin d'identifier les substances possédant des propriétés de perturbation endocrinienne, les critères proposés sont semblables à ceux développés par PAN Europe. Une catégorisation de ces substances est également proposée.

Les substances sont divisées en 4 catégories. Les substances placées dans la catégorie 1 (1A, 1B ou 1C) sont considérées comme ayant des propriétés de perturbation endocrinienne. Ces substances ne devront pas être approuvées dans le cadre du règlement (CE) n°1107/2009, et devront être substituées par des substances ne présentant pas de propriétés de perturbation endocrinienne.

- **Catégorie 1**

- **Catégorie 1A**

Une substance est placée dans la catégorie 1A lorsque l'effet néfaste observé est démontrée de manière sûre comme étant la conséquence directe d'une perturbation du système endocrinien. Le mécanisme en cause a ainsi été établi avec certitudes.

- **Catégorie 1B**

La catégorie 1B peut s'appliquer aux substances définies dans la catégorie 1A, mais lorsque le mécanisme en cause n'est pas établi avec certitudes, bien que l'effet néfaste observé soit fortement suspecté d'être lié à une perturbation du système endocrinien.

- **Catégorie 1C**

La catégorie 1C peut s'appliquer aux substances définies dans la catégorie 1B, mais lorsque les preuves d'un effet dû à une perturbation du système endocrinien sont moindres et/ou lorsqu'une perturbation endocrinienne est fortement suspectée ou connue mais qu'il existe un doute quant au caractère néfaste des effets observés. Il s'agit également des substances considérées comme ayant des propriétés de perturbation endocrinienne *in vivo* (par exemple effets au niveau des taux hormonaux, des tissus sensibles aux hormones, des glandes endocrines, des systèmes auxiliaires).

- **Catégorie 2**

Une substance est placée dans la catégorie 2 lorsqu'il existe une suspicion d'effets perturbateurs endocriniens à partir de tests *in vitro* (par exemple essai de liaisons aux

⁴⁰ CHEM Trust's Contribution to the Ongoing Debate on Criteria for EDCs, Septembre 2011 et CHEM Trust and WWF-EPO proposals for the regulation of chemicals with endocrine disrupting properties under REACH (EC 1907/2006) and under the Plant Protection Products Regulation (EC n°1107/2009), Décembre 2010

récepteurs) ou de modèles QSAR non validés, à moins qu'il n'existe des données suffisantes prouvant le contraire.

3.3 Proposition des industriels (European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals⁴¹) : Document guide pour l'identification des effets perturbateurs endocriniens

Il est considéré qu'il existe des preuves de propriétés de perturbation endocrinienne lorsque les effets néfastes observés dans les études de toxicologie réglementaires peuvent éventuellement être expliqués par des études de screening/mécanistiques, ou vice-versa, lorsque les indications d'activité endocrinienne observées dans les études de screening/mécanistiques peuvent éventuellement être confirmées par la manifestation d'effets néfastes dans les études de toxicologie réglementaires. Différents facteurs permettent de distinguer les perturbateurs endocriniens en fonction de leur niveau de préoccupation : pertinence pour l'Homme du mécanisme conduisant à un effet perturbateur endocrinien, spécificité des effets endocriniens en fonction des autres effets toxiques potentiels, puissance de la substance à induire une toxicité au niveau du système endocrinien et niveau d'exposition.

Un arbre décisionnel a été développé afin de déterminer, à partir des différents types d'études disponibles sur une substance, si celle-ci possède des propriétés de perturbation endocrinienne, en se basant sur la définition d'un perturbateur endocrinien émise à Weybridge en 1996 : un perturbateur endocrinien est une substance exogène induisant des effets nocifs sur la santé d'un organisme intact, ou de ses descendants, en raison d'une altération des fonctions du système endocrinien.

- **Scénarios A, B, D et E** : pas de preuves ou preuves insuffisantes d'effets perturbateurs endocriniens
 - **Scénario A** : absence d'effets néfastes de type perturbation endocrinienne dans les études *in vivo* de toxicologie générale
 - **Scénario B** : absence d'effets néfastes de type perturbation endocrinienne dans les études *in vivo* de toxicologie générale et résultats positifs dans les études spécifiques (mécanistiques, *in vitro* ou *in vivo*)
 - **Scénario D** : effet néfaste de type perturbation endocrinienne dans les études *in vivo* de toxicologie générale et pas de preuves d'une activité endocrinienne dans les études spécifiques (mécanistiques, *in vitro* ou *in vivo*)
 - **Scénario E** : en l'absence d'autres données, résultats négatifs dans les études spécifiques (mécanistiques, *in vitro* ou *in vivo*)
- **Scénario C** : preuves suffisantes d'un effet perturbateur endocrinien chez l'animal de laboratoire Effet(s) néfaste(s) de type perturbation endocrinienne dans les études *in vivo* de toxicologie générale et preuves d'une activité endocrinienne dans les études mécanistiques (*in vitro*, *in vivo*).

L'étape suivante consiste à prendre en compte la spécificité, la pertinence pour l'Homme et la puissance de cet effet :

- Si l'effet néfaste n'est pas spécifique ou s'il est spécifique mais non pertinent pour l'Homme, l'évaluation de risque sera basée sur les effets qui ne sont pas perturbateurs endocriniens. Un effet néfaste spécifique est défini comme étant un effet néfaste au niveau du système endocrinien apparaissant à une dose inférieure à celle provoquant d'autres types de toxicité (par exemple, neuro-, hépato- ou cardiotoxicité).
- Si l'effet néfaste est spécifique et pertinent pour l'Homme, et que l'exposition n'est pas négligeable, l'évaluation de risque sera basée sur l'(les) effet(s) perturbateur(s) endocrinien(s), en appliquant des facteurs de sécurité variables selon la puissance de l'effet. La puissance d'un effet dépend de plusieurs facteurs : dose à partir de laquelle l'effet apparaît, durée d'exposition nécessaire pour obtenir l'effet, type et sévérité des effets endocriniens, nombre d'espèces affectées.

⁴¹ *Guidance on Identifying Endocrine Disrupting Effects*, ECETOC Technical Report n°106, Juin 2009 et Bars R. et al., *Science based guidance for the assessment of endocrine disrupting properties of chemicals*, Regulatory Toxicology and Pharmacology 59 (2011) 37-46

2^{ème} Partie : Conséquences possibles des évolutions réglementaires dans l'évaluation des autorisations des produits phytopharmaceutiques

1 LISTE DE SUBSTANCES ACTIVES ACTUELLEMENT APPROUVEES QUI POURRAIENT REpondre AUX CRITERES DE NON APPROBATION ENONCES AUX PARAGRAPHES 3.6.2, 3.6.3 ET 3.6.4 DU REGLEMENT (CE) N° 1107/2009 LORS DU RENOUELEMENT DE LEUR APPROBATION

En se fondant sur les rapports d'évaluation disponibles sur les substances actives et les données réglementaires [notamment les classements harmonisés au niveau européen ou le classement national (Agritox, octobre 2011⁴²)], il est possible d'établir une liste provisoire de substances actives approuvées selon le règlement (CE) n° 1107/2009 qui, lors de leur renouvellement d'approbation, ne rempliront plus les critères d'approbation énoncés aux paragraphes 3.6.2, 3.6.3 et 3.6.4 de l'annexe II de ce règlement (présentés en annexe 2). Il convient de noter que cette liste ne prend pas en compte l'ensemble des critères d'approbation énoncés à l'annexe II du règlement.

La liste présentée ci-après doit être considérée à titre provisoire et ne prend en compte que les substances actives pour lesquelles un produit est autorisé en France. Elle se base sur des critères d'approbation reposant sur les propriétés intrinsèques des substances et qui sont proposés dans le règlement, certains critères étant provisoires comme ceux relatifs à la perturbation endocrinienne.

Tableau 1 : Substances actives qui répondent aux critères de l'annexe II points 3.6.2, 3.6.3 et 3.6.4

Substance	Ancienne classification	Nouvelle classification
Flumioxazine	Repr. Cat. 2 R61 *	Repr1B H360D *
Flusilazole	Carc. Cat. 3 R40 Repr. Cat. 2 R61 *	Carc2 H351 Repr1B H360D *
Glufosinate	Repr. Cat. 2 R60 Repr. Cat. 3 R63 *	Repr1B H360Fd STOT Re2 H373 *
Linuron	Carc. Cat. 3 R40 Repr. Cat. 2 R61 Repr. Cat. 3 R62 *	Carc2 H351 Repr1B H360Df STOT Re2 H373 *

* Classement harmonisé (Règlement (CE) n° 1272/2008)

2 LISTE DE SUBSTANCES ACTIVES APPROUVEES OU EN COURS D'APPROBATION SUSCEPTIBLES DE REMPLIR LES CRITERES "PAR DEFAUT" DU REGLEMENT (CE) N° 1107/2009 EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS PERTURBATEURS ENDOCRINIENS POUVANT ETRE NEFASTES POUR L'HOMME ET POUR LES ORGANISMES NON CIBLES LORS DU RENOUELEMENT DE LEUR APPROBATION

En se fondant sur les rapports d'évaluation disponibles sur les substances actives et les données réglementaires [notamment les classements harmonisés au niveau européen ou le classement national (Agritox, octobre 2011)], il est possible d'établir une liste provisoire de substances actives approuvées ou en cours d'approbation selon le règlement (CE) n° 1107/2009 qui pourraient, lors de leur renouvellement d'approbation, ne pas remplir les critères d'approbation "par défaut" énoncés aux paragraphes 3.6.5 de l'annexe II de ce règlement et au point 3.8.2 (présentés en annexe 2). Il convient de noter que cette liste ne prend pas en compte l'ensemble des critères d'approbation énoncés à l'annexe II du règlement.

La liste présentée ci-après doit être considérée à titre provisoire et ne prend en compte que les substances actives pour lesquelles un produit est autorisé en France. Elle se base sur des critères d'approbation reposant sur les propriétés intrinsèques des substances et qui sont proposés dans le règlement, certains critères étant provisoires comme ceux relatifs à la perturbation endocrinienne.

⁴² <http://www.dive.afssa.fr/agritox/index.php>

Tableau 2 : Substances actives qui répondent aux critères "par défaut" de l'annexe II point 3.6.5 (...substance active ayant des effets perturbateurs endocriniens pouvant être néfastes pour l'homme...) et l'annexe II point 3.8.2 (substance active ayant des effets perturbateurs endocriniens pouvant être néfastes pour les organismes non ciblés...)

Substance	Ancienne classification	Classification CLP	Organe cible
Aminotriazole	Repr. Cat. 3 R63 *	Repr2 H361d *	Thyroïde. Testicules.
Carbétamide	Repr. Cat. 3 R63 Carc. Cat 3 R40 [§]	Repr2 H361d Carc2 H351 [§]	Foie (changements histopathologiques). Effets hématologiques. Thyroïde. Augmentation de la durée de gestation, Foetotoxicité.
Chlortoluron	Repr. Cat. 3 R63 Carc. Cat. 3 R40 *	Repr2 H361d Carc2 H351 *	Foie (changements histopathologiques). Effets hématologiques. Surrénales. Résorption et foetotoxicité.
Cyproconazole	Repr. Cat. 3 R63 *	Repr2 H361d *	Foie (changements histopathologiques). Anomalies fœtales à doses maternotoxiques et augmentation des pertes post-implantatoires.
Dimoxystrobine	Repr. Cat. 3 R63 Carc. Cat 3 R40 *	Repr2 H361d Carc2 H351 *	Intestins. Foetotoxicité.
Epoxiconazole	Carc. cat3 R40 Repr. Cat. 3 R62 R63 *	Carc2 H351 Repr2 H361fd *	Foie, surrénales, ovaires et effets sur la régulation hormonale.
Fluazifop-P-butyl	Repr. Cat. 3 R63 *	Repr2 H361d *	Foie. Reins. Rate. Yeux. Effets hématologiques. Variation de poids: rate, testicules, épидидyme, hypophyse, utérus. Développement fœtal retardé.
Flurochloridone	Repr. Cat. 3 R62 [§]	Repr2 H361f [§]	Foie, testicules, epididyimes Dégénération spermatique
Ioxynil	Repr. Cat. 3 R63 *	Repr2 H361d *	Foie, (changements histopathologiques). Thyroïde.
Mancozèbe	Repr. Cat. 3 R63 *	Repr2 H361d *	Thyroïde.
Manèbe	Repr. Cat. 3 R63 *	Repr2 H361d *	Thyroïde.
Metconazole	Repr. Cat. 3 R63 *	Repr2 H361d *	Foie (changements histopathologiques). Surrénales. Résorption et foetotoxicité.
Myclobutanil	Repr. Cat. 3 R63 *	Repr2 H361d *	Testicules (atrophie) Foie (changements histopathologiques).
Oxadiargyl	Repr. Cat. 3 R63*	Repr1A H360Fd *	Foie (changements histopathologiques). Effets hématologiques. Thyroïde.
Pinoxaden	Repr. Cat. 3 R63 [§]	Repr2 H361d [§]	Foie (changements histopathologiques). Reins. Uterus. Malformations et foetotoxicité.
Prothioconazole	Repr. Cat. 3 R63 [§]	Repr2 H361d [§]	Prothioconazole : foie et rein (néphropathie). Le desthio-prothioconazole, métabolite du prothioconazole dans les végétaux et chez l'animal, présente des effets sur le système endocrinien.
Quinoclamine	Repr. Cat. 3 R63 *	Repr2 H361d *	Foie (changements histopathologiques). Effets hématologiques. Surrénales. Reins. Malformations.
Tébuconazole	Repr. Cat. 3 R63 *	Repr2 H361d *	Foie et effets sur la régulation hormonale.
Tembotrione	Repr. Cat. 3 R63 [§]	Repr2 H361d [§]	Foie (changements histopathologiques). Pancréas. Reins. Thyroïde. Malformations et foetotoxicité.

* Classement harmonisé (Règlement (CE) n° 1272/2008).

§ Classement non harmonisé, présentation consolidée dans la base de données Agritox. L'analyse a été réalisée en prenant en compte les classements du mois d'octobre 2011. Ces classements sont susceptibles d'évoluer en fonction des évaluations nationales et européennes et de la publication de classements harmonisés.

Cette liste devra donc être revue à la lumière des conclusions adoptées au niveau européen et d'un document d'orientation relatif aux effets perturbateurs endocriniens. Ce document permettra de clarifier les critères. Cette liste pourra être évolutive.

Effets des perturbateurs endocriniens sur les organismes non cibles

Les substances actives figurant dans le tableau 2, compte tenu des organes cibles et des effets rapportés peuvent également répondre aux critères de l'annexe II point 3.8.2 (...substance active ayant des effets perturbateurs endocriniens pouvant être néfastes pour les organismes non ciblés...).

Toutefois, à ce jour aucun critère n'a été défini pour considérer une substance active comme ayant des effets perturbateurs endocriniens pouvant être néfastes pour les organismes non ciblés de la faune sauvage. De nombreuses questions restent en suspens avant de définir ces critères.

Tout d'abord, il y a un manque de connaissances approfondies sur le fonctionnement de certaines espèces, tels que les reptiles dont la biologie est peu connue. A titre d'exemple, les données sur les variations naturelles de dimorphisme sexuel sont insuffisantes. Des recherches sont donc nécessaires pour approfondir ces connaissances, et faciliter ainsi l'interprétation des résultats obtenus et la prise de décision sur les effets potentiels des perturbateurs endocriniens sur les populations sauvages.

D'autre part, il n'est pas possible dans certains cas d'établir de relation entre les causes de perturbation et les effets observés *in situ*. L'extrapolation des effets observés au laboratoire vers le terrain est donc difficile, voire impossible. C'est le cas pour certains effets observés en laboratoire sur les poissons (ex : dosage de la vitellogénine) ou pour des effets ayant un impact sur le comportement animal difficile à étudier sur le terrain, tel que celui des mammifères marins.

Enfin, l'observation de certains effets au laboratoire peut conduire à des faux positifs si aucune précaution n'est prise sur l'interprétation des résultats. En effet, certains paramètres peuvent varier sur le terrain suite à des altérations naturelles (ex : spermatogénèse). Il est alors difficile de distinguer ces altérations naturelles des perturbations dues à des molécules chimiques. Si un effet est observé, une molécule peut ainsi être considérée, à tort, comme étant perturbateur endocrinien. Des études complémentaires pourront s'avérer nécessaires afin d'éviter des interprétations erronées par manque de données.

3 IMPACT DES PROPOSITIONS CITEES PARTIE 1 PARAGRAPHE 3 : ETUDE DE CAS APPLIQUEE A 11 SUBSTANCES ACTIVES

Une catégorisation de 11 substances actives a été établie à partir des critères proposés par certains Etats membres, certaines ONG et des industriels (ECETOC), en se fondant sur les rapports d'évaluation disponibles, les données réglementaires (notamment les classements harmonisés des substances) et la littérature. Ces substances actives ont été sélectionnées pour leur potentiel perturbateur endocrinien présumé. Cependant, compte tenu du délai de traitement de la saisine, la liste présentée dans le tableau 3 ne représente qu'un échantillon de ces substances actives suspectées perturbatrices endocriniennes et n'est donc pas exhaustive de l'ensemble des produits phytopharmaceutiques.

Les critères proposés dans les différentes positions (Etats Membres, ONG, Industriels) laissent une part importante à l'avis d'expert. Les résultats présentés dans le tableau 3 se basent sur des données toxicologiques et sur le mécanisme d'action, permettant de classer les substances actives dans les différentes catégories proposées.

Avis de l'Anses
Saisine n° « 2011-SA-0237 »

Tableau 3 : Résultats de l'étude de cas

Une substance ne pourra être autorisée dans le cadre du règlement (CE) n°1107/2009 si elle appartient à la catégorie suivante :

- Catégorie 1 selon la proposition DK
- Catégories 1A, 1B, 1C selon la proposition de Chem Trust/WWF

Substance	Ancienne classification	Nouvelle classification	Résultats selon les différentes propositions sur la définition du caractère perturbateur endocrinien				
			Proposition DE-UK	Proposition DK	Proposition des ONG		Proposition des industriels (ECETOC)
					Chem Trust /WWF	PAN-Europe	
Myclobutanil CAS : 88671-89-0	Xn, Repr. Cat. 3 R63 R22 R36 *	Toxicité aiguë, Cat 4, H302 Irritation oculaire, Cat 2, H319 Toxicité pour la reproduction, Cat 2, H361d *	Oui	Cat. 1	Cat. 1A	Oui	Scénario C (évaluation de risque basée sur l'effet perturbateur endocrinien avec un facteur de sécurité approprié)
Flusilazole CAS : 85509-19-9	T, Carc. Cat. 3 R40 R22 R61 *	Toxicité aiguë, Cat 4, H302 Cancérogénicité, Cat 2, H351 Toxicité pour la reproduction, Cat 1B, H360D *	Oui	Cat. 1	Cat. 1A	Oui	Scénario C (évaluation de risque basée sur l'effet perturbateur endocrinien avec un facteur de sécurité approprié)
Iprodione CAS : 36734-19-7	Xn, Carc. Cat. 3 R40 *	Cancérogénicité, Cat 2, H351 *	Non	Cat. 1	Cat. 1A	Oui	Scénario C (évaluation de risque basée sur l'effet perturbateur endocrinien avec un facteur de sécurité approprié)
Propyzamide CAS : 23950-58-5	Xn, Carc. Cat. 3 R40 *	Cancérogénicité, Cat 2, H351 *	Non	Cat. 1	Cat. 1A	Oui	Scénario C (évaluation de risque basée sur l'effet perturbateur endocrinien avec un facteur de sécurité approprié)
Linuron CAS : 330-55-2	T, Carc. Cat. 3 R40 Repr. Cat. 2 R61 Repr. Cat. 3 R62 R22 R48/22 *	Toxicité aiguë, Cat 4, H302 Cancérogénicité, Cat 2, H351 Toxicité pour la reproduction, Cat 1B(Df), H360Df Toxicité spécifique pour certains organes cibles - Exposition répétée, cat 2, H373 *	Oui	Cat. 1	Cat. 1A	Oui	Scénario C (évaluation de risque basée sur des effets hormonaux avec un facteur de sécurité approprié)

Avis de l'Anses
Saisine n° « 2011-SA-0237 »

Substance	Ancienne classification	Nouvelle classification	Résultats selon les différentes propositions sur la définition du caractère perturbateur endocrinien				
			Proposition DE-UK	Proposition DK	Proposition des ONG		Proposition des industriels (ECETOC)
					Chem Trust /WWF	PAN-Europe	
Triflurosulfuron-méthyl CAS : 126535-15-7	Xn, Carc. Cat. 3 R40 §	Cancérogénicité, Cat 2, H351	Non	Cat. 1	Cat. 1A	Oui	Scénario C (évaluation de risque basée sur l'effet perturbateur endocrinien avec un facteur de sécurité approprié)
Chlorsulfuron CAS : 64902-72-3	Non classé *	Non classé *	Non	Cat. 1	Cat. 1A	Oui	Scénario C, (évaluation de risque basée sur l'effet perturbateur endocrinien avec un facteur de sécurité approprié)
Propargite [§] CAS : 2312-35-8	T, Carc. Cat. 3 R40 R23 R38 R41 *	Toxicité aiguë, Cat 3, H331 Cancérogénicité, Cat 2, H351 Lésions oculaires graves, Cat 1, H318 Irritant pour la peau, Cat 2, H315 *	Non	Cat. 2B	Cat. 1B	Oui	Scénario D
Glyphosate CAS : 1071-83-6	Xi, R41 *	Lésions oculaires graves, Cat 1, H318 *	Non	Non	Non	Oui	Scénario E
Imazalil CAS : 3554-44-0	Xn, R20/22 R41 *	Toxicité aiguë, Cat 4, H302 Toxicité aiguë, Cat 4, H332 Lésions oculaires graves, Cat 1, H318 *	Non	Cat. 2B	Cat. 2	Oui	Scénario B
Carbétamide CAS : 16118-49-3	Xn, Carc. Cat. 3 R40 Repr. Cat. 3 R63 R22 §	Toxicité aiguë, Cat 4, H302 Cancérogénicité, Cat 2, H351 Toxicité pour la reproduction, Cat 2, H361d §	Non	Cat. 2B	Cat. 1B	Oui	Scénario D

* Classement harmonisé (Règlement (CE) n° 1272/2008).

§ Classement non harmonisé, présentation consolidée dans la base de données Agritox. L'étude a été réalisée en prenant en compte les classements du mois d'octobre 2011. Ces classements sont susceptibles d'évoluer en fonction des évaluations nationales et européennes et de la publication de classements harmonisés.

§ Substance non approuvée

Conclusions

Les éléments présentés dans ce rapport font état de l'avancement des réflexions européennes actuelles autour de la prise en compte des perturbateurs endocriniens dans le cadre des dispositions réglementaires.

En ce qui concerne plus particulièrement les produits phytopharmaceutiques, l'évaluation des dangers des substances actives entrant dans la composition de ces produits repose sur des études réglementaires conduites selon des protocoles reconnus au niveau international et sur des données disponibles dans la littérature. De plus, des protocoles ont été développés par l'OCDE pour évaluer plus spécifiquement les effets perturbateurs endocriniens des substances. Dans le cas des substances actives entrant dans la composition des produits phytopharmaceutiques, la mise en œuvre d'investigations complémentaires pourra, selon le type d'effet observé chez l'animal, s'avérer nécessaire pour identifier les mécanismes d'action à l'origine de ces effets et par là même de confirmer ou infirmer l'existence d'un seuil.

Sur les conséquences possibles de ces évolutions dans le régime d'évaluation des autorisations des produits phytopharmaceutiques, deux types d'analyses ont été mises en œuvre.

Tout d'abord, une analyse des conséquences a été réalisée en se basant sur les critères d'approbation du règlement (CE) n° 1107/2009 (annexe II ; points 3.6.2, 3.6.3, 3.6.4 et 3.6.5). Les critères relatifs à l'identification des substances ayant des effets perturbateurs endocriniens (point 3.6.5) ont été fixés "par défaut" et doivent encore être précisés. Cette analyse fait apparaître que les critères par défaut ne sont pas totalement pertinents pour identifier les substances ayant des effets perturbateurs endocriniens. Par ailleurs, le déficit de connaissances sur les effets potentiels sur certaines espèces de l'environnement, et notamment la prise en compte des variations naturelles, implique de développer des recherches pour approfondir ces connaissances, et faciliter ainsi l'interprétation des résultats obtenus et la prise de décision sur les effets potentiels des perturbateurs endocriniens sur les populations sauvages.

Une analyse de cas a également été conduite au regard des différentes propositions de certains Etats membres, de certaines ONG et des industriels (ECETOC) sur la définition de la perturbation endocrinienne. Cette étude de cas confirme la part importante laissée à l'avis d'expert dans l'analyse. Cette constatation souligne l'importance de définir des critères non équivoques pour permettre la décision. Il serait toutefois nécessaire de compléter cette étude afin de la rendre exhaustive et de mieux caractériser les impacts. Elle pourrait être couplée à une analyse de l'intérêt potentiel, notamment agronomique, de ces substances actives en regard des conséquences pour la santé humaine et l'environnement. De plus, si les dangers des substances actives peuvent être identifiés par les études disponibles, la connaissance des expositions reste fondamentale pour déterminer les risques.

Marc MORTUREUX

Annexe 1

Liste des lignes directrices OCDE

Effets sur la santé

- OCDE 407 : Toxicité orale à doses répétées - pendant 28 jours sur les rongeurs
- OCDE 414 : Étude de la toxicité pour le développement prénatal
- OCDE 415 (augmenté) : Etude de toxicité pour la reproduction sur une génération
- OCDE 416 : Étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations
- OCDE 426 : Étude de neurotoxicité pour le développement
- OCDE 440 : Bio-essai utéro-trophique chez les rongeurs
- OCDE 441 : Bio-essai de Hershberger sur le rat
- OCDE 443 : Etude étendue de toxicité pour la reproduction sur une génération chez le rat
- OCDE 453 : Études combinées de toxicité chronique et de cancérogénèse
- OCDE 455 : essai d'activation transcriptionnelle faisant intervenir le récepteur d'œstrogène alpha humain transfecté de façon stable pour la détection de l'activité œstrogénique agoniste des substances testées
- OCDE 456 : essai de stéroïdogénèse H295R

Tests de screening sur la faune sauvage

- OCDE 229: Fish Short Term Reproduction Assay
- OCDE 230: 21 Day Fish Assay
- Variant de l'OCDE 230: Androgenised Female Stickleback Screen
- OCDE 231: Amphibian Metamorphosis Assay
- OCDE 206: Avian Reproduction Test
- OCDE 234: Fish Sexual Development Test

Lignes directrices en projet sur la faune sauvage

- Fish (Medaka) Multi-Generation Test
- Larval Amphibian Growth and Development Assay
- Avian Two Generation Test

Annexe 2

Extrait de l'Annexe II du règlement (CE) n° 1107/2009

Procédure et critères d'approbation des substances actives, phytoprotecteurs et synergistes conformément au chapitre II

Point 3.6.2. Une substance active, un phytoprotecteur ou un synergiste n'est approuvé(e) que si, sur la base de l'évaluation de tests de génotoxicité de niveau supérieur effectués conformément aux exigences en matière de données pour les substances actives, les phytoprotecteurs ou les synergistes et d'autres données et informations disponibles, notamment une analyse de la documentation scientifique examinée par l'Autorité, il/elle n'est pas – ou ne doit pas être – classé(e) mutagène de catégorie 1A ou 1B conformément aux dispositions du règlement (CE) n° 1272/2008.

Point 3.6.3. Une substance active, un phytoprotecteur ou un synergiste n'est approuvé(e) que si, sur la base de l'évaluation de tests de carcinogénicité effectués conformément aux exigences en matière de données pour les substances actives, les phytoprotecteurs ou les synergistes et d'autres données et informations disponibles, notamment une analyse de la documentation scientifique examinée par l'Autorité, il/elle n'est pas – ou ne doit pas être – classé(e) cancérigène de catégorie 1A ou 1B conformément aux dispositions du règlement (CE) n° 1272/2008, à moins que l'exposition de l'homme à cette substance active, ce phytoprotecteur ou ce synergiste contenu dans un produit phytopharmaceutique ne soit négligeable dans les conditions d'utilisation réalistes proposées, c'est-à-dire si le produit est mis en oeuvre dans des systèmes fermés ou dans d'autres conditions excluant tout contact avec l'homme et si les résidus de la substance active, du phytoprotecteur ou du synergiste en question dans les denrées alimentaires et les aliments pour animaux ne dépassent pas la valeur par défaut fixée conformément à l'article 18, paragraphe 1, point b), du règlement (CE) n° 396/2005.

Point 3.6.4. Une substance active, un phytoprotecteur ou un synergiste n'est approuvé(e) que si, sur la base de l'évaluation de tests de toxicité pour la reproduction effectués conformément aux exigences en matière de données pour les substances actives, les phytoprotecteurs ou les synergistes et d'autres données et informations disponibles, notamment une analyse de la documentation scientifique examinée par l'Autorité, il/elle n'est pas – ou ne doit pas être – classé(e) toxique pour la reproduction de catégorie 1A ou 1B conformément aux dispositions du règlement (CE) n° 1272/2008, à moins que l'exposition de l'homme à cette substance active, ce phytoprotecteur ou ce synergiste contenu dans un produit phytopharmaceutique ne soit négligeable dans les conditions d'utilisation réalistes proposées, c'est-à-dire si le produit est mis en oeuvre dans des systèmes fermés ou dans d'autres conditions excluant tout contact avec l'homme et si les résidus de la substance active, du phytoprotecteur ou du synergiste en question dans les denrées alimentaires et les aliments pour animaux ne dépassent pas la valeur par défaut fixée conformément à l'article 18, paragraphe 1, point b), du règlement (CE) n° 396/2005.

Point 3.6.5. Une substance active, un phytoprotecteur ou un synergiste n'est approuvé(e) que si, sur la base de l'évaluation d'essais fondés sur des lignes directrices adoptées au niveau communautaire ou international ou d'autres données et informations disponibles, notamment une analyse de la documentation scientifique examinée par l'Autorité, il/elle n'est pas considéré(e) comme ayant des effets perturbateurs endocriniens pouvant être néfastes pour l'homme, à moins que l'exposition de l'homme à cette substance active, ce phytoprotecteur ou ce synergiste contenu dans un produit phytopharmaceutique ne soit négligeable dans les conditions d'utilisation réalistes proposées, c'est-à-dire si le produit est mis en oeuvre dans des systèmes fermés ou dans d'autres conditions excluant tout contact avec l'homme et si les résidus de la substance active, du phytoprotecteur ou du synergiste en question dans les denrées alimentaires et les aliments pour animaux ne dépassent pas la valeur par défaut fixée conformément à l'article 18, paragraphe 1, point b), du règlement (CE) n° 396/2005.

Le 14 décembre 2013 au plus tard, la Commission présente au comité permanent de la chaîne alimentaire et de la santé animale, des propositions de mesures concernant les critères scientifiques spécifiques pour la détermination des propriétés de perturbation endocrinienne devant être adoptées conformément à la procédure de réglementation avec contrôle visée à l'article 79, paragraphe 4. Dans l'attente de l'adoption de ces critères, les substances qui, en vertu des dispositions du règlement (CE) n° 1272/2008, sont ou doivent être classées parmi les agents cancérigènes de catégorie 2 et toxiques pour la reproduction de catégorie 2 sont considérées comme ayant des effets perturbateurs endocriniens. En outre, les substances telles que celles qui, en vertu des dispositions du règlement (CE) n° 1272/2008 sont – ou doivent être – classées parmi les agents toxiques pour la reproduction de catégorie 2 et qui ont des effets toxiques sur les organes endocriniens, peuvent être considérées comme ayant de tels effets perturbateurs endocriniens.

Point 3.8.2. Une substance active, un phytoprotecteur ou un synergiste n'est approuvé que si, sur la base de l'évaluation d'essais fondés sur des lignes directrices adoptées au niveau communautaire ou au niveau international, elle n'est pas considérée comme ayant des effets perturbateurs endocriniens pouvant être néfastes pour les organismes non ciblés, à moins que l'exposition des organismes non ciblés à cette substance active contenue dans un produit phytopharmaceutique ne soit négligeable dans les conditions d'utilisation réalistes proposées.