

PERTURBATEURS ENDOCRINIENS : ENJEUX ET DÉFIS AUTOUR DE LEUR RÉGLEMENTATION EN EUROPE

Véronique Ezratty, Aleksandra Piotrowski

Service des Études médicales, EDF,
Paris, France

Les perturbateurs endocriniens (PE) font l'objet d'un début de réglementation par la Commission Européenne mais ils restent l'un des sujets les plus controversés et les plus débattus en santé environnementale.

Ces substances chimiques, omniprésentes dans l'environnement et les objets de consommation courante, sont suspectées d'avoir de multiples effets sur la santé, en particulier quand l'exposition a lieu *in utero*. Les enjeux liés aux PE sont importants et nécessitent d'y consacrer des moyens suffisants. Les connaissances encore lacunaires sur l'impact sanitaire des PE et la complexité de leur évaluation et de leur gestion ne doivent pas empêcher de prendre dès à présent des précautions ni d'émettre des recommandations adaptées, en particulier à l'attention des populations vulnérables.

Généralités et historique

Les perturbateurs endocriniens (PE) sont, selon la définition de l'OMS de 2002, des substances exogènes ou un mélange de substances qui, en interférant avec le système hormonal, entraînent des effets néfastes pour la santé d'un individu et/ou de sa descendance. Les PE sont le plus souvent issus de l'industrie chimique : pesticides, plastiques, cosmétiques mais peuvent être d'origine naturelle (phytoestrogènes). Certains de ces agents peuvent persister très longtemps dans l'environnement.

Le terme de PE est apparu pour la première fois en 1991 aux États-Unis. Cela faisait déjà plus de 40 ans que des chercheurs avaient constatés des anomalies de l'appareil reproducteur et du comportement chez certaines espèces sauvages en contact avec des milieux pollués, en particulier autour de lacs nord-américains contaminés par des pesticides organochlorés. Dans l'histoire des PE, deux événements ont eu un fort retentissement sociétal : la parution en 1996 de l'ouvrage *Our stolen future* de Théo Colborn, qui alertait sur des changements de la faune en rapport avec l'usage de pesticides et l'affaire du distilbène (DES). Ce médicament synthétisé en 1938 a été prescrit pendant plus de 30 ans à des femmes enceintes pour prévenir le risque de fausse-couche. Ce n'est que dans les années 1970 que le DES a été interdit, après la découverte de cancers et de troubles de la reproduction chez les enfants exposés *in utero*. Dans les décennies qui ont suivi l'interdiction, des anomalies ont été également décrites chez les enfants et les petits-enfants des personnes exposées. La faune était donc considérée comme une sentinelle de l'impact potentiel sur l'espèce humaine et le scandale du Distilbène mettait l'accent sur la vulnérabilité de la période embryofœtale, la variété des effets dans les deux sexes (reproduction, développement, cancers) et la possibilité d'un effet transgénérationnel.

Réglementation européenne : 2018, l'année des avancées significatives

Devant l'émergence de l'inquiétude suscitée par les PE, une stratégie a été définie par la Commission européenne dès 1999. L'objectif était de minimiser l'exposition aux PE au moyen d'actions à court terme (coopération internationale pour la recherche), à moyen terme (essais) et à long terme (réglementation).

Mode d'action et effets délétères

L'approche « classique » de l'évaluation de la toxicité des substances chimiques est basée sur l'objectivation d'effets délétères. Pour les PE, outre l'identification des effets délétères, il est aussi nécessaire de mettre en évidence un mode d'action endocrine et un lien entre cette action et l'effet délétère. Le mode d'action des PE est défini comme la capacité d'une substance à interférer avec un ou plusieurs éléments du système endocrinien.

Les effets délétères des PE se caractérisent par des changements de morphologie, de physiologie, du développement ou de la reproduction d'un organisme qui entraînent un défaut de sa capacité fonctionnelle et/ou de sa capacité à compenser un stress additionnel. La caractérisation des effets délétères des PE est parfois délicate en raison de certaines de leurs particularités : effet dose-réponse parfois non monotone avec des effets observés pour de faibles niveaux d'exposition, effets variables selon la période d'exposition avec effets plus importants en cas d'exposition lors de périodes de vulnérabilité comme au cours du développement, effets retardés survenant plusieurs années, voire plusieurs dizaines d'années après l'exposition, effets transgénérationnels, effets différents en cas d'exposition à des mélanges de composés par rapport à ceux observés pour chacun des composés.

Ces particularités rendent particulièrement difficile la mise en évidence du lien de causalité entre un PE potentiel et un effet délétère suspecté. Par ailleurs, l'évaluation des effets des PE, initialement cantonnée à la sphère « sexuelle » (troubles de la reproduction et cancers hormonodépendants) s'est élargie à l'étude des modifications neurocomportementales (troubles du développement neurocognitif) et des changements du métabolisme (rôle possible sur l'épidémie d'obésité) ainsi qu'à leur impact sur le système immunitaire.

Enjeux et défis réglementaires

Pour évaluer expérimentalement les effets délétères des PE à un niveau moléculaire, cellulaire ou d'un organisme, la Commission Européenne suit l'approche de l'EFSA (Agence Européenne de Sécurité Alimentaire). L'EFSA stipule que des fluctuations transitoires et/ou mineures des fonctions cellulaires ou moléculaires peuvent être considérées comme des changements adaptatifs non délétères. Seuls les changements durables résultant en une anomalie fonctionnelle *in vivo* et/ou en une pathologie sont caractéristiques de l'effet perturbateur endocrinien. Ainsi, des substances ayant une action sur le système endocrinien sans effet délétère associé à cette action ne peuvent être considérées comme PE.

L'incrimination du rôle d'un dérèglement endocrinien dans la survenue de certains effets délétères reste parfois difficile à établir avec certitude. Cette situation entraîne des débats et parfois des oppositions fortes. La Commission européenne, considérant qu'il sera le plus souvent difficile d'établir un lien de causalité, propose d'utiliser le concept de *reasonable evidence* décrite par l'EFSA. Seule une relation biologiquement plausible entre un mode d'action endocrine et un effet délétère observé sera requise. La preuve d'une causalité certaine ne sera pas exigée. Dans ce cadre, une méthodologie où toutes les informations scientifiques disponibles sont systématiquement analysées est proposée afin qu'un avis d'expert puisse être rendu au cas par cas mais en suivant une approche algorithmique commune. Les critères d'identification des PE sont donc cohérents avec la définition de l'OMS : substances exogènes ou mélange de substances qui, en interférant avec le système hormonal (*mode of action*), entraînent (*causality*) des effets néfastes pour la santé d'un individu et/ou de sa descendance (*adverse effects*).

Réglementation européenne

Le règlement REACH entrée en vigueur en 2007 inclut les PE qui sont considérés comme des substances à très haut niveau de préoccupation, au même titre que les cancérogènes. Pour le domaine spécifique des biocides et des pesticides, certains états membres ont demandé à la Commission européenne de mettre en place un système réglementaire comportant des critères juridiquement contraignant établissant des critères d'identification spécifiques pour les PE. Le retard pris par la Commission européenne pour établir une réglementation spécifique aux PE et en particulier une liste de PE à interdire, a justifié une condamnation pour inaction par la Cour de justice de l'Union européenne en 2015. Une polémique s'est développée et a conduit à différentes prises de position et lettres ouvertes dont celles émises en 2016 et 2017 par des groupes scientifiques comme l'Endocrine society.

La réglementation européenne sur les biocides (CE n° 528/2012) et les pesticides (CE n° 1107/2009) souhaite encadrer l'usage de substances actives ayant des propriétés de type PE sur la base du seul danger (existence d'un effet toxique) sans tenir compte du risque qui dépend à la fois du danger et du niveau d'exposition. Cette réglementation envisage des exceptions en cas de risque négligeable associé à des considérations socioéconomiques (biocides) ou en cas d'exposition négligeable (pesticides). Il est à noter que le règlement (CE) n° 1107/2009 sur les pesticides a fait l'objet d'une objection votée par le Parlement européen le 4 octobre dernier sur l'illégalité de l'exemption de certaines substances biocides de ce cadre. Cette exemption concernait des PE spécifiquement développés pour agir via un mécanisme de perturbation endocrine sur les nuisibles invertébrés, exemption soutenue par certains pays comme l'Allemagne et liée à des considérations industrielles.

Une proposition de document guide concernant la réglementation des PE a été réalisée par l'EFSA et l'ECHA (Agence européenne des produits chimiques). Ce document destiné à une consultation publique a été publié le 7 décembre 2017. Il définit les critères scientifiques permettant de déterminer si une substance doit être considérée comme un PE en tenant compte des règlements déjà disponibles sur les pesticides et sur les biocides. La publication de la version finalisée de ce document guide est prévue pour le 7 juin 2018.

Ce guide distingue les situations où un effet délétère est connu ou suspecté mais où le caractère PE reste discuté de celles où le caractère PE est démontré mais où l'effet délétère associé reste discuté. Le guide prend uniquement en compte les voies estrogénique, androgénique, thyroïdienne et stéroïdienne et les effets observés chez les organismes vertébrés : mammifères, poissons, oiseaux, amphibiens et reptiles. Une analyse des différents modèles *in silico*, *in vitro*, *in vivo* et épidémiologique disponibles, est proposée. Ce document préconise une démarche *Weight of Evidence* (cf. *Outline of Draft Guidance on ED identification*) qui reste essentiellement basée sur l'évaluation du danger potentiel et non sur la relation dose-réponse.

L'évolution des connaissances scientifiques pourrait justifier que les pesticides puissent être évalués non seulement sur le danger mais aussi sur le risque comme toutes les substances chimiques et de ce fait, la notion d'exposition négligeable pourrait être remplacée par celle de risque négligeable en cohérence avec la réglementation sur les biocides. Le concept d'interdiction basé sur le danger, indépendant de l'évaluation du risque, est, cependant, maintenu pour assurer un haut niveau de protection de la santé et de l'environnement.

Dans ce texte, il n'y a ainsi pas encore de critères harmonisés de classification pour les substances « PE » (cf. règlement CLP CE n° 1272/2008). La question de savoir si une substance est ou non un PE et si elle peut ou non être utilisée sera donc évaluée à chaque fois qu'elle nécessitera une approbation (nouvelle substance) ou un renouvellement d'approbation (substance déjà autorisée). Ainsi l'UE sera dotée d'une réglementation permettant d'utiliser les connaissances scientifiques disponibles pour gérer au mieux les risques PE connus. Les nouvelles voies de perturbation endocrine, découvertes plus récemment¹, ne sont pas abordées dans ce document mais la méthodologie proposée devrait aussi permettre l'évaluation de ces voies une fois les connaissances scientifiques disponibles suffisantes.

1 Par exemple, voies de signalisation impliquant NRF1 (Preciados M, Yoo C, Roy D. Estrogenic endocrine disrupting chemicals influencing NRF1 regulated gene networks in the development of complex human brain diseases. *Int J Mol Sci* 2016 ; 17 : 2086).

Conclusion et perspectives

Les enjeux autour de l'évaluation et de la gestion des PE cristallisent plus largement les difficultés et interrogations de l'approche « santé-environnement » : exposition de la population quasiment universelle à certaines substances possible-ment toxiques, le plus souvent à de faibles doses, ou à des mélanges de substances variables en qualité et en quantité et ce le plus souvent tout au long de la vie, substances dont les effets varient selon la fenêtre d'exposition et sont le plus souvent différés...

Les lacunes et les incertitudes scientifiques, de même que la complexité du sujet, ne devraient pas retarder la prise de décision car les enjeux sanitaires sont majeurs. Au-delà de la caractérisation des PE et de leurs effets certains ou potentiels, la prise de décision en temps réel devrait ainsi faire appel à la fois au principe de précaution et à une approche bénéfique/risque comme celle utilisée pour les médicaments. Pour cette dernière approche, les enjeux économiques de l'action mais aussi de l'inaction sont à prendre en compte.

Liens d'intérêt en rapport avec le texte publié : **aucun**

Références

1. Règlement (UE) n° 528/2012 du Parlement européen et du Conseil du 22 mai 2012 concernant la mise à disposition sur le marché et l'utilisation des produits biocides.
2. 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.
3. 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).
4. Règlement (CE) n° 1107/2009 du Parlement européen et du Conseil du 21 octobre 2009 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques.
5. Guidance for the identification 14 of endocrine disruptors in the context of Regulations (EU) n° 528/2012 and (EC) n° 1107/2009. Draft for public consultation.