

AUTEURS : Andreas Kortenkamp, Olwenn Martin, Michael Faust, Richard Evans, Rebecca McKinlay, Frances Orton and Erika Rosivatz

DATE : 23.12.2011

Traduction non-officielle : Réseau Environnement Santé

7. RECOMMANDATIONS

7.2. CRITERES DE DECISION POUR LA REGLEMENTATION DES SUBSTANCES AYANT DES PROPRIETES DE PERTURBATION ENDOCRINIENNE

Des critères bien définis sont nécessaires pour traduire les résultats de tests en décisions qui déterminent si une substance doit être considérée ou non comme un perturbateur endocrinien (PE). Dans le cadre du PPPR (« Plant Protection Product Regulation », en français « Règlement relatif à la protection des végétaux ») de telles décisions portent sur la question de savoir si l'on doit refuser ou non l'autorisation d'une substance active ou d'une formulation. Dans le cadre du règlement REACH, la question est de savoir quels critères doivent être satisfaits pour qu'une substance soit désignée comme « préoccupante », équivalente aux substances cancérogènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction, PBT (Persistante, Bioaccumulable et Toxique) et vPvB (« very Persistent and very Bioaccumulative », en français « très Persistante et très bioaccumulable »), et nécessitant donc une autorisation.

Plusieurs Etats membres de l'UE ont élaboré des propositions à cet effet et celles-ci ont été résumées dans le chapitre 6 du présent rapport.

La présente section donne un aperçu des critères de décision et fait le point sur les options de traitement des perturbateurs endocriniens dans le contexte réglementaire du PPPR et de REACH.

7.2.1. CRITERES DE DECISION

Les décisions réglementaires destinées à établir si une substance chimique doit ou ne doit pas être considérée comme un perturbateur endocrinien à des fins de réglementation doivent appliquer une série de critères qui découlent du raisonnement toxicologique. Ces critères doivent répondre aux exigences formelles suivantes :

- **La cohérence des règlements** - Dans la mesure du possible, les critères de décision doivent être uniformes entre les règlements sectoriels compétents. Il y aurait des contradictions internes si les critères d'exclusion prévus au PPPR étaient sensiblement différents de ceux qui permettent de désigner une substance chimique telle que défini par l'article 57 (f) du règlement REACH.

- **La séparation entre l'évaluation des dangers et l'évaluation des risques** - Cette distinction est expressément inscrite dans le PPPR ; seuls les critères fondés sur le danger doivent être utilisés pour décider si une substance est un perturbateur endocrinien. Dans tous les cas, l'évaluation des risques est une étape qui ne peut être menée qu'à la suite de l'évaluation des dangers, une raison supplémentaire qui plaide en faveur de la séparation des deux activités.
- **La séparation entre les considérations scientifiques et le raisonnement socio-économique** - Dans l'intérêt de la protection du public et de l'environnement contre d'éventuels effets néfastes, les décisions réglementaires concernant les propriétés dangereuses d'une substance chimique ne doivent pas être altérées dès le départ par des considérations relatives à l'éventuel impact socio-économique de ces décisions. Par exemple, des problèmes se posent lorsque le degré d'exigence des critères de décision est indûment renforcé en regard des implications commerciales des décisions réglementaires. Ceci découle directement des deux points ci-dessus, à savoir une cohérence entre les réglementations, indépendamment de l'utilisation potentielle d'une substance ou de l'avantage économique qu'elle suscite, et une séparation claire entre l'évaluation des dangers et des risques.
- **La transparence** - Les critères de classification doivent être transparents, en se conformant par exemple à des analyses de la valeur probante¹ formulées explicitement.

Les décisions réglementaires relatives à la question de savoir si les résultats de tests justifient ou non la désignation d'une substance comme perturbateur endocrinien proviennent de considérations toxicologiques fondées sur les critères scientifiques suivants :

- **Les effets néfastes** - L'effet induit doit être néfaste, selon les principes élaborés par l'OMS (voir section 2.2.1). Certaines exigences de tests découlent de ce critère. À toutes fins pratiques, il est nécessaire que les tests soient menés sur des organismes intacts.
- **Le mode d'action** - Un mode d'action endocrine doit opérer pour l'effet en question. Ce critère est lié au critère additionnel de spécificité (voir ci-dessous).
- **Le niveau d'activité d'une substance** [NdT : potency] propre à produire des effets qui perturbent le système endocrinien peut contribuer à l'analyse de la valeur probante. Le niveau d'activité a également été proposé comme principe de base pour les critères d'exclusion fondés sur la dangerosité (Proposition commune Allemagne/Royaume-Uni, voir 6.4). Dans ce cas, une variable continue (le niveau d'activité) est de facto transformée en approche binaire (perturbateur endocrinien au sens réglementaire : oui ou non).
- **La toxicité primaire** - Le fait que les PE produisent des effets à des doses plus faibles que celles auxquelles surviennent d'autres effets toxiques peut jouer un rôle dans l'analyse de la valeur probante.
- **La spécificité** - Il peut y avoir trois significations différentes : spécificité dans le sens de « toxicité primaire » (voir ci-dessus), spécificité en terme d'effet d'un PE qui se manifeste comme une conséquence d'un mode d'action lié au PE, et non pas indirectement en réponse à une toxicité systémique. Dans le cadre des effets des PE sur la faune sauvage, cela peut se traduire par des effets spécifiques seulement pour certaines espèces.

¹. NdT : en anglais : weight-of-evidence

- **La sévérité** - Certains effets liés à la perturbation endocrinienne peuvent être jugés plus sévères que d'autres. La sévérité est importante pour déterminer si la substance en question mérite la même attention qu'un CMR. Ce critère peut être lié à celui de l'irréversibilité de l'effet (voir ci-dessous).
- **L'irréversibilité** - Certains effets liés à la perturbation endocrinienne sont irréversibles. Cette caractéristique peut être utilisée pour faire valoir que les niveaux préoccupants sont équivalents à d'autres effets toxiques graves comme les CMR.
- **La pertinence** - La pertinence d'un effet pour la santé humaine est un critère important. Des considérations similaires s'appliquent lorsqu'il s'agit de juger le résultat d'un test écotoxicologique en fonction de sa significativité pour en déduire des indications d'effets nocifs sur des populations faunistiques.

7.2.2. ARBRES DE DECISION

Les critères ci-dessus peuvent être utilisés pour construire des arbres de décision, comme le suggère par exemple le rapport d'orientation commun au CRD britannique (Chemicals Regulation Directorate) et au BfR allemand (Federal Institute for Risk Assessment) (Proposition commune Allemagne/Royaume-Uni, voir section 6.4). De tels graphiques disposent les critères exposés ci-dessus dans un ordre particulier. On peut y distinguer les étapes suivantes :

Étape 1 : Examen des propriétés des effets liés aux PE - nocivité et mode d'action

A ce stade de la saisie, les résultats des tests doivent être évalués en termes de preuves en ce qui concerne les propriétés de perturbation endocrinienne (mode d'action) et si ces propriétés donnent lieu ou non à des effets néfastes. Le résultat final de l'arbre de décision est influencé par l'ordre dans lequel ces deux critères de décision sont appliqués. Par exemple, si les tests apportent clairement la preuve qu'il existe un mode d'action endocrinien, mais que les résultats sur la nocivité de l'effet sont ambivalents, alors on ne poursuivra pas plus loin avec la substance dans l'arbre de décision, du moins si la nocivité est le premier critère à prendre en considération. Cependant, des tests menés à un stade ultérieur peuvent révéler des effets indésirables, mais entre-temps la substance a été «filtrée» hors de l'arbre de décision. L'inverse est vrai lorsque l'examen du mode d'action constitue le point d'entrée de l'arbre de décision.

Prenons le cas du paracétamol comme exemple pour illustrer ce point. Il est prouvé que le paracétamol peut induire des effets symptomatiques de l'insuffisance d'androgènes chez la descendance mâle de rats exposés (modification de la distance ano-génitale, non régression des mamelons), mais le mode d'action qui induit ces effets est moins clair (voir annexe 1, 3.5). Si le mode d'action était le premier critère de décision, alors le paracétamol ne serait pas considéré comme un perturbateur endocrinien à des fins réglementaires, bien qu'un mécanisme endocrinien soit effectivement à l'œuvre mais celui-ci n'est pas reconnu.

Pour éviter ce genre de dilemmes dans la prise de décision, il est important de considérer la nocivité et le mode d'action en parallèle, et non pas l'un après l'autre. Cela fournira une matrice

qui permettra de différencier les substances chimiques en perturbateurs endocriniens selon qu'il existe des preuves solides (preuves suffisantes sur le mode d'action de PE et sur la nocivité), des niveaux de preuve plus faibles (mode d'action de PE suspecté, et nocivité suspectée) et des niveaux de preuve mitigés (mode d'action de PE fort avec une nocivité suspectée ou vice-versa). A ce stade, l'examen des critères du mode d'action et de la nocivité peut être décisif : il pourra être considéré que les substances jugées sans effets néfastes et n'ayant pas un mode d'action de PE ne sont pas des perturbateurs endocriniens à des fins réglementaires.

Afin que la prise de décision se fasse dans la transparence, il est important d'utiliser des approches fondées sur le poids de la preuve (valeur probante) pour juger de la qualité des études, de la nocivité et du mode d'action des substances (voir section 4.1). Cependant, toutes les preuves doivent être prises en considération, sans pour autant négliger les études non conformes aux lignes directrices OCDE ou aux normes BPL (Bonnes Pratiques de Laboratoire). De telles approches fondées sur la valeur probante pour évaluer la nocivité et le mode d'action des perturbateurs endocriniens ne sont pas encore disponibles et devront être développées pour rendre cette étape viable.

A la fin de l'étape 1, les substances apportant de faibles preuves d'effets en lien avec une perturbation endocrinienne et aucune indication de mode d'action endocrinien (quadrant supérieur gauche de la figure 4) sont « exfiltrées » et ne sont plus prises en considération aux étapes suivantes. Les substances chimiques ne présentant aucune preuve d'effets néfastes, mais ayant un mode d'action endocrinien, et inversement, les substances pour lesquelles il existe une preuve de nocivité mais où des indications de mode d'action endocrinien font défaut, devraient être considérées aux prochaines étapes de l'arbre de décision.

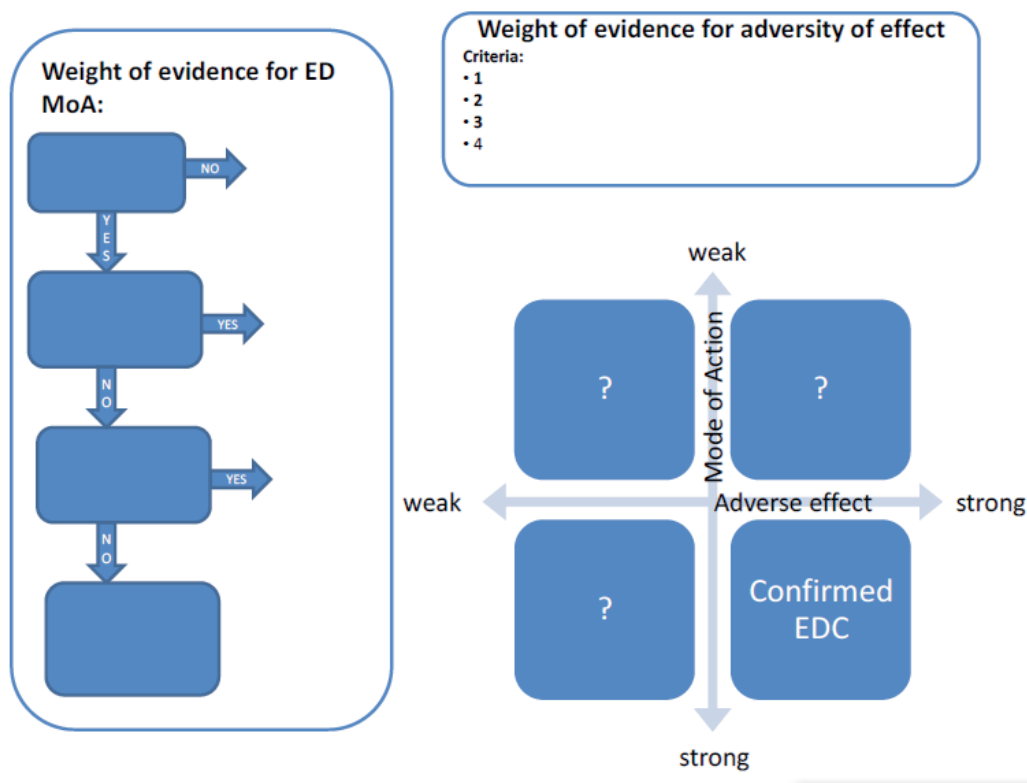


Figure 4 : Évaluation des preuves de nocivité et du mode d'action à la première étape de l'arbre de décision proposé.

Étape 2 : Évaluation de la pertinence chez l'homme et la faune sauvage

A ce stade, il est mené une analyse de la pertinence des effets observés chez l'humain et la faune sauvage, toujours à l'aide d'approches fondées sur la valeur probante. Ces approches sont encore à développer pour examiner la pertinence chez l'homme et la faune sauvage et ne sont pas disponibles actuellement. Toutes les données toxicologiques doivent être prises en compte. En l'absence de données scientifiques appropriées, la pertinence doit être présumée par défaut. Cependant, une absence claire de pertinence écotoxicologique ou chez l'homme, bien étayée par les données scientifiques, devrait être déterminante à ce stade et conduire à sortir des substances du processus de décision.

Étape 3 : Evaluation toxicologique

La prochaine étape comporte une évaluation toxicologique des données de test en fonction des critères suivants : «niveau d'activité» (NdT : potency), «toxicité primaire», «sévérité», «spécificité» et «irréversibilité». Cependant, aucun de ces critères ne devrait être déterminant à lui seul à ce stade, c'est-à-dire qu'aucune substance testée ne doit quitter l'arbre de décision et être considérée comme non pertinente à des fins réglementaires. En revanche, tous ces critères doivent éclairer la prise de décision finale sur la base des éléments probants, où toutes les preuves sont prises en considération. Encore une fois, de telles approches doivent être développées pour les perturbateurs endocriniens.

Étape 4: Décision finale, classification et catégorisation

Une décision finale consiste à dire si la substance en question doit être considérée ou non comme un perturbateur endocrinien au sens réglementaire. Pour le PPPR, cela signifie se prononcer sur la question de savoir si l'homologation doit être refusée ou non, en fonction du critère d'exclusion fondé sur le danger. Pour REACH, cette décision reviendra à savoir si la substance testée nécessite une autorisation. Les procédures appropriées, fondées sur le poids de la preuve, doivent être établies pour cette étape.

7.2.3. LE NIVEAU D'ACTIVITE [POTENCY] COMME CRITERE DE DECISION FINALE ?

Comme il est précisé dans la section 6, l'utilisation de valeurs de déclenchement STOT-RE Cat 1 (« Specific target organ toxicity - repeated exposure » ou « Toxicité spécifique pour certains organes cibles - exposition répétée »), fondées sur le niveau d'activité [potency] comme critère d'exclusion pour les PE visés par la réglementation, est très controversée. Elle est soutenue par l'Allemagne et le Royaume-Uni, mais catégoriquement rejetée par le Danemark, la France et plusieurs ONG, dont Chem Trust, le WWF et PAN.

Il est avancé que les valeurs de déclenchement basées sur le niveau d'activité [potency] ont l'avantage d'opérationnaliser une préoccupation équivalente à celle des substances CMR ; seules les substances ayant un pouvoir de perturbation endocrinienne très puissant justifient ce niveau de

préoccupation. Les valeurs sont également justifiées en se référant à leur large acceptation dans le cadre du règlement CLP (« classification, labelling and packaging of substances and mixtures » - « classification, étiquetage et emballage des substances et des mélanges »).

Cependant, il existe plusieurs questions problématiques relatives aux valeurs de déclenchement fondées sur le niveau d'activité [potency] quand elles sont appliquées d'une manière décisive à la dernière étape de l'arbre de décision, tel que suggéré par l'Allemagne et le Royaume-Uni :

- Il est impossible de fixer scientifiquement une limite au niveau d'activité [potency] considéré isolément, sans tenir compte de l'exposition. Par conséquent, les valeurs de déclenchement basées sur le niveau d'activité [potency] seront toujours arbitraires.
- Avec de nombreux perturbateurs endocriniens, la période d'exposition, en particulier lors des fenêtres de susceptibilité, est décisive pour l'induction d'effets irréversibles. Le niveau d'activité [potency] d'un composé, bien qu'important, n'est pas nécessairement le seul facteur décisif. Les critères d'exclusion basés sur le niveau d'activité [potency], lorsqu'ils sont utilisés de manière décisive, ne tiennent pas compte de cette caractéristique des substances chimiques ayant des propriétés de perturbation endocrinienne. Les valeurs d'exclusion basées sur le niveau d'activité [potency], surtout si elles sont trop restrictives, comportent le risque que les substances chimiques capables d'induire des effets irréversibles pendant les périodes d'exposition critiques ne soient pas réglementées.
- L'introduction de valeurs de déclenchement basées sur le niveau d'activité [potency] viole l'exigence de cohérence entre les divers textes réglementaires de l'UE. Les valeurs de déclenchement basées sur le niveau d'activité [potency] issues du CLP ont été établies à des fins liées à l'étiquetage et à l'emballage, pour des substances toxiques induisant une toxicité pour certains organes cibles après une exposition répétée. Elles ne sont pas adaptées aux substances préoccupantes équivalentes aux CMR. En effet, les critères d'exclusion basés sur le niveau d'activité [potency] ne sont pas utilisés pour les substances qui sont toxiques pour la reproduction et le développement en raison des fortes préoccupations que soulèvent les effets de ces dernières.
- La proposition de l'EPA danoise (2011)², relative aux critères concernant les perturbateurs endocriniens, contient un examen des estimations de niveau d'activité [potency] d'une sélection de perturbateurs endocriniens, auxquels ont été appliquées les valeurs d'exclusion basées sur le niveau d'activité [potency] proposées par l'Allemagne et le Royaume-Uni. Il ressort de cette évaluation que seulement très peu des substances chimiques considérées par beaucoup comme des perturbateurs endocriniens, y compris les phtalates, les PCB et les pesticides carboximides, seraient considérées comme «perturbateurs endocriniens» au «sens réglementaire » si ces valeurs d'exclusion étaient appliquées. Les tableaux sont reproduits ci-dessous.

². DK EPA (Danish Ministry of the Environment, Environmental Protection Agency) (2011a) Establishment of criteria for endocrine disruptors and options for regulation. Dated 17 May 2011. Published as Annex 2 to chapter 4, comments to the BAuA document. http://www.mst.dk/NR/rdonlyres/54DB4583-B01D-45D6-AA99-28ED75A5C0E4/127098/DKEDcriteria110517_finalcorr1.pdf

Annex 2. Overview of effect levels determined for known endocrine disruptors (provided by DTU Food, the National Food Institute), updated 17 May 2011.

NOAELs and LOAELs for some substances with endocrine disrupting properties and adverse effects, and comparison of LOAELs with STOT RE guidance values for 90-day studies, i.e. 10 mg/kg bw/d for Category 1 and 100 mg/kg bw/d for Category 2. Please note that the LOAELs in many cases are based on decreased AGD and/or increased nipple retention and these endpoints are not included in the current OECD Guidelines.

Substance	NOAEL mg/kg bw/day	LOAEL mg/kg bw/day	Adverse effect(s) at LOAELs	LOAELs below 10 mg/kg bw/d?	LOAELs below 100 mg/kg bw/d?	References
DEHP	3 100 5	10 300	↓ AGD, ↑ Nipple retention, rat ↓ Testosterone GD 18, rat <i>Reproduktion (germ cell depletion, ↓ testis weight), developmental tox, rat</i>	Maybe?	Maybe?	Christiansen et al (2010) (27) Howdeshell et al 2008 (1) <i>Wolfe and Leyton, 2003 (*)EU RAR, EFSA</i>
DiNP	750 300 -	900 600 750	↓ AGD, rat ↑ Nipple retention, rat ↑ Nipple retention, rat	No	No	Boberg et al (2010) (28) Boberg et al (2010) (28) <i>Gray et al 2000 (2)</i> Exxon 1996 (*)
DnBP	- 250 50 10 100 -	250 500 250 50 300 (52) 2	↓ AGD, rat ↓ AGD, rat ↓ AGD, rat ↓ Testosterone GD 19, rat ↓ Testosterone GD 18, rat Embryotoxicity, rat <i>Germ cell development, mammary gland changes,</i>	No	No	Ema & Miyawaki 2001 (3) Jiang 2007 (4) Zhang 2004 (5) Lehmann et al 2004(6) Howdeshell et al 2008 (1) Wine et al 1997 (7) <i>Lee 2004 (8)</i>

Substance	NOAEL mg/kg bw/day	LOAEL mg/kg bw/day	Adverse effect(s) at LOAELs	LOAELs below 10 mg/kg bw/d?	LOAELs below 100 mg/kg bw/d?	References
			<i>rat</i>			
DiBP	125 100	250 300	↓ AGD, ↑ Nipple retention, rat ↓ Testosterone GD 18, rat	No	No	Sallenfait et al 2008 (9) <i>Howdeshell et al 2008 (1)</i>
BBP	50 167 100 100 185 182	250 250 500 300 375 910	↓ AGD, rat ↓ AGD (GD 21), rat ↓ AGD, rat ↓ Testosterone GD 18, rat Developmental toxicity, mice Developmental toxicity, rat	No	No	<i>Tyl et al 2004 (10)</i> Ema et al 2003 (11) Nagao et al 2000 (12) Howdeshell et al 2008 (1) Ema et al 1990 (19) Price et al 1990 (26)
Prochloraz	5 3,7	10 13	↑ Nipple retention, rat <i>Reproductive toxicity, rat</i>	Maybe	Yes	Christiansen et al (2009)(29) <i>Cozens et al 1982 (*)</i>
Epoxiconazol	2,3	23	Rat, 2-gen study, repro	No	Yes	Hellwig & Hildebrand 1992 (*)
Linuron	0,8-1 10 25	50	<i>Reproductive toxicity</i> Developmental, rabbit ↑ Nipple retention, rat	No	No	McKintyre et al 2000 (13)
Vinclozolin	- 5 4 4,9	5 10 -	↑ Nipple retention, rat ↓ AGD, rat 2 gen, reproductive toxicity, rat <i>Reproductive toxicity, rat</i>	Yes	Yes	Hass et al 2007 (14) Hass et al 2007 (14) <i>Hellwig et al 1994, BASF (*)</i> <i>Hellwig et al 1990, BASF (*)</i>
Procymidon	10 12,5 12,5 2,5	25 37,5 125 12,5	↑ Nipple retention, ↓ AGD, rat ↓ AGD, hypospadias, rat ↓ AGD, hypospadias, rat ↓ AGD, hypospadias, testis effekt, rotte	No	Yes	Hass et al 2007 (14) Wickramaratne et al 1998 (*) Hoberman et al 1992 (*) <i>EFSA scientific report 2009</i>
PCB's Arochlor 1254 Arochlor	- - -	30 0,05 0,1 0,01	↓ AGD, ↓ Testosterone (↑ AGD, ↑ prostate weight, mice) ↓ AGD, ↓ organ weights, ↓	Yes	Yes	Lilienthal 2006 (15) Gupta 2000 (16) Faqi 1998 (17) Faqi 1998 (17)

7.2.4. OPTIONS POUR TRAITER LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS DANS DIVERSES CLASSIFICATIONS REGLEMENTAIRES

Il est possible d'appliquer des critères pour les perturbateurs endocriniens dans le cadre de textes pertinents de la réglementation de l'UE, sans pour autant développer des moyens pour gérer ces substances en termes de classification réglementaire. Néanmoins, certaines options visant à prendre en compte les perturbateurs endocriniens dans les classifications réglementaires sont abordées ici. Les PE pourraient être inclus dans la catégorie des STOT-RE du règlement CLP. Alternativement, ils pourraient être traités comme des substances CMR. Enfin, une catégorie distincte «PE» pourrait être créée.

Dans cette section, les avantages et les inconvénients de ces trois options sont discutés.

7.2.4.1. Les perturbateurs endocriniens dans le cadre de la classification STOT-RE

Traiter les perturbateurs endocriniens selon la classe de danger STOT-RE n'est pas une option dénuée de fondement puisque de nombreux PE induisent des effets qui se manifestent au niveau d'organes cibles.

Cependant, les effets STOT-RE se concentrent généralement sur des tests et des essais réalisés sur des animaux adultes, et ne couvrent pas les fenêtres de susceptibilité du développement, tellement importantes pour identifier les effets des perturbateurs endocriniens. On peut donc affirmer que le parallèle implicite avec les substances toxiques affectant un organe cible n'est pas valable, notamment parce que les substances STOT-RE ne suscitent pas de préoccupations équivalentes à celles des CMR. En outre, la classification STOT-RE ne prend pas en considération les effets sur la faune sauvage.

Englober les PE dans la catégorie STOT-RE engendrera d'importantes modifications du règlement CLP qui seront très longues à mettre en œuvre. Il existe un accord au niveau de l'UE qui stipule qu'après l'adoption du règlement CLP, de nouveaux critères ne seront introduits que sur demande du système général harmonisé des Nations Unies (SGH). Introduire des changements dans les critères via le SGH des Nations unies prend des années à accomplir.

7.2.4.2. Les perturbateurs endocriniens intégrés dans le classement CMR

Avec l'argument selon lequel la perturbation endocrinienne représente des mécanismes multiples qui se manifestent surtout en termes de cancérogénicité et de toxicité pour la reproduction, les substances chimiques qui perturbent le système endocrinien pourraient être traitées dans le cadre des CMR. Cela semblerait opportun et approprié, en particulier compte tenu de précédents avec certains perturbateurs endocriniens qui sont déjà classés toxiques pour la reproduction. Cette option impliquerait que des méthodes de test pertinentes soient mises en œuvre parmi les exigences de test propres aux substances cancérogènes et toxiques pour la reproduction.

L'inconvénient de cette option réside dans la possibilité que certaines voies endocrines puissent déclencher des effets qui se trouvent en dehors des limites du classement CMR. En effet, il est probable que les recherches futures étayeront cette perspective. Un deuxième inconvénient est que, comme STOT-RE, la classe CMR ne tient pas compte des effets sur la faune sauvage.

7.2.4.3. Les perturbateurs endocriniens dans une catégorie distincte «PE»

Enfin, les perturbateurs endocriniens pourraient être traités séparément des catégories CMR et STOT-RE et englobés dans une catégorie distincte «PE». Les avantages de cette option sont multiples : cela offrirait une souplesse suffisante pour s'adapter à l'évolution des connaissances scientifiques et fournirait un cadre adapté au développement de tests appropriés. Un autre avantage réside dans le fait que les effets sur l'humain et la faune sauvage pourraient être traités dans une seule et même classe de façon cohérente.

L'inconvénient est que cette option peut nécessiter des modifications très chronophages du règlement CLP via le SGH des Nations unies (voir ci-dessus).

7.2.5. CATEGORISATIONS ET INCITATIONS POUR DES MESURES REGLEMENTAIRES ET DES TESTS SUPPLEMENTAIRES

Un autre sujet de controverse majeure concerne la nature de la preuve qui doit être exigée pour refuser l'autorisation d'une substance en raison d'effets de perturbation endocrinienne. La proposition commune Allemagne/Royaume-Uni vise explicitement à ne réglementer que les substances aux propriétés PE extrêmement préoccupantes, et de laisser en dehors de la réglementation celles qui n'atteignent pas les critères choisis.

En revanche, la proposition danoise adopte une position moins restrictive et plus précautionneuse dans la mesure où elle introduit des subdivisions catégorielles qui traduisent toutes les données probantes disponibles («avéré», « suspecté », ou « possible », voir la section 6.6.2). Afin de créer des conditions favorables visant à générer de nouvelles données, certaines catégories de la proposition danoise prévoient des tests supplémentaires.

Compte tenu des lacunes importantes laissées par les méthodes de test actuellement disponibles, et des préoccupations concernant la protection insuffisante des humains et de la faune sauvage qui peuvent découler de ces lacunes, l'approche danoise s'avère avantageuse. En effet, si les substances insuffisamment testées demeurent dans des catégories qui ne déclenchent pas de mesures réglementaires, cette situation dissuadera fortement d'effectuer des tests supplémentaires.

Cependant, le problème repose de manière générale sur le manque qualitatif de méthodes de test validées, capables de créer un plus haut degré de protection en captant les aspects plus larges de la perturbation endocrinienne. Il se peut que la demande de tests supplémentaires pour les substances classées dans des catégories inférieures puisse donc provoquer des interrogations quant aux bénéfices que cela pourrait apporter, notamment lorsque des tests supplémentaires sont limités aux méthodes de test validées.

Le dilemme est le suivant : les méthodes d'essai validées qui pourraient être utilisées pour des tests supplémentaires ne sont tout simplement pas disponibles. À court terme, le dilemme ne peut être résolu que par l'élargissement à des méthodes de test qui ne sont pas encore validées et reconnues internationalement. À plus long terme, cette situation ne peut être traitée que par des

efforts continus et rapides pour développer, valider et mettre en œuvre de meilleures méthodes d'essai.

7.3. RECOMMANDATIONS

Sur la base de ce qui précède, les recommandations suivantes peuvent être faites :

- Mettre en place des méthodes de test revues, améliorées et reconnues internationalement pour les essais et les exigences d'information du PPPR et de REACH,
- Élaborer de nouveaux documents d'orientation pour l'interprétation des données de test,
- Envisager la création d'une catégorie réglementaire propre aux «perturbateurs endocriniens» (PE),

Élaborer des procédures fondées sur le poids de la preuve qui traitent les données disponibles en évaluant les critères «nocivité» et «mode d'action» en parallèle, mais pas en utilisant ces critères successivement, ce qui reviendrait à exclure des substances de l'évaluation,

- Envisager le niveau d'activité [potency] en même temps que d'autres critères tels que la « toxicité primaire », la spécificité, la sévérité et l'irréversibilité dans une approche basée sur le poids de la preuve. Abandonner le niveau d'activité [potency] comme critère rigide concernant les perturbateurs endocriniens d'intérêt réglementaire, faute de perspective de parvenir à un consensus avec des critères purement scientifiques,
- Créer des catégories réglementaires qui stimulent la production des données nécessaires, y compris des méthodes de test qui ne sont pas validées au-delà du cadre conceptuel de l'OCDE.

8. BESOINS EN RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT

Le résumé de l'état de la science sur les perturbateurs endocriniens (annexe 1) a mis en évidence des lacunes qui entravent considérablement les progrès de l'évaluation des risques et de la réglementation des perturbateurs endocriniens. Ces lacunes existent malgré des années d'importants efforts de recherche. Elles sont expliquées en grande partie par un conflit latent entre les efforts concertés des scientifiques en matière d'innovation et les besoins du domaine réglementaire des substances chimiques qui mettent davantage l'accent sur les tâches routinières, pas toujours en accord avec les intérêts des scientifiques.

Ce rapport ne prétend pas fournir une analyse en profondeur des besoins de la recherche. Cela devra être réalisé dans le cadre d'une analyse approfondie des lacunes. Cependant, des éléments de besoins futurs pour la recherche se distinguent dans trois domaines principaux :

- L'évaluation de l'exposition et l'identification des substances ayant des propriétés de perturbation endocrinienne
- Le développement des tests
- L'épidémiologie humaine

8.1. ÉVALUATION DE L'EXPOSITION ET IDENTIFICATION DES SUBSTANCES AYANT DES PROPRIÉTÉS DE PE

Notre évaluation de la science relative aux perturbateurs endocriniens montre que la recherche sur les PE se concentre encore indûment sur un nombre relativement faible de substances chimiques. Ces substances sont le sujet d'investigations scientifiques, pas nécessairement parce qu'elles sont des polluants prioritaires, mais simplement parce qu'elles ont déjà fait l'objet de nombreuses recherches. Peu de travaux ont été menés pour dépister de manière systématique les substances chimiques pour leurs propriétés de perturbation endocrinienne, et dans une certaine mesure, cet effort est entravé par le manque de tests de criblage à haut débit qui permettent de saisir les effets des PE au-delà des modalités habituelles [(anti) oestrogénicité, (anti) androgénicité et perturbation de la thyroïde (voir ci-dessous)].

Il en résulte que l'ensemble des substances chimiques susceptibles de contribuer à des maladies liées au système endocrinien sont loin d'être connues.

Ces lacunes pourraient être comblées par l'adoption de stratégies impartiales d'évaluation de l'exposition qui recherchent des inconnues en mobilisant les progrès récents des technologies d'analyses chimiques. Elles exploitent également des méthodes qui examinent le mode d'action des PE pour interroger des prélèvements issus de milieux environnementaux complexes et de tissus humains (analyses dirigées par les effets). Ces stratégies offrent la possibilité de repérer les perturbateurs endocriniens qui n'ont pas encore été identifiés et constituent un sujet riche pour la recherche et le développement.

8.2. CONCEPTION DES ESSAIS

La conception des essais est une tâche ardue dont se détournent de nombreux scientifiques en raison de récompenses incertaines en termes de nouveauté, ce qui peut empêcher la production d'articles à fort impact. Néanmoins, la conception des essais sera cruciale si les risques potentiels découlant des perturbateurs endocriniens doivent être correctement évalués. Ce conflit entre les besoins des scientifiques et le domaine réglementaire ne peut être résolu sans recherche dirigée et l'attribution de ressources et de financements ciblée.

Il existe une grande variété d'essais, de modèles et d'outils que les scientifiques ont mis au point pour étudier les modes d'action et les mécanismes des PE. Beaucoup d'entre eux pourraient être utilisés et développés en essais validés pour couvrir les aspects du système endocrinien qui ne sont pas pris en compte par les stratégies actuelles des tests. C'est essentiel pour réduire l'incertitude de l'évaluation des risques pour la santé humaine et pour la faune sauvage qui découle des lacunes actuelles des tests disponibles.

Les tests pour de nombreux embranchements et taxons de la faune sauvage ne sont actuellement pas au point, ce qui constitue un domaine riche pour une recherche et un développement futurs.

Alors que de nombreux «outils scientifiques» existants pourraient être utilisés pour des tests dans le cadre réglementaire, il existe des aspects de la perturbation endocrinienne qui ne sont

actuellement pas accessibles à la recherche systématique, parce que les modèles appropriés sont complètement absents. Ceci est particulièrement pertinent pour les questions liées au syndrome métabolique, à l'obésité et aux effets neuroendocrines. Des efforts concertés en matière de recherche et de développement sont nécessaires pour combler ces lacunes. Dans ce domaine, il n'existe actuellement aucune alternative à l'épidémiologie pour caractériser les dangers et les risques. Parce que l'épidémiologie n'est pas l'outil le plus sensible pour identifier les dangers et les risques, et parce que les risques ne peuvent être identifiés qu'après l'événement, cette méthode produit des incertitudes considérables, avec une forte probabilité d'effets ignorés.

8.3. EPIDEMIOLOGIE HUMAINE

En épidémiologie humaine, il existe des difficultés considérables pour trouver des moyens de reconnaître les risques pour la santé induits par les perturbateurs endocriniens. Les complications surviennent principalement du décalage entre la causalité de la maladie et le diagnostic des effets sanitaires, de l'absence de méthodologies pour traiter l'exposition à de multiples substances chimiques en épidémiologie et du manque d'informations sur la gamme complète des substances chimiques qui pourraient engendrer des risques.

Traiter le problème de décalage dans le temps entre l'exposition et l'effet nécessitera des ressources pour mettre en place de nouvelles cohortes, avec des stratégies de mesure soigneusement planifiées et des hypothèses clairement élaborées. Les tissus prélevés dans plusieurs cohortes existantes ne sont pas destinés à déterminer les expositions aux substances chimiques polaires et à traiter les expositions pendant les phases critiques de la vie. Les biobanques de sang total sont idéales pour l'étude des polluants hautement lipophiles, mais ne sont pas adaptées pour analyser les polluants polaires, en raison d'une perte par la digestion enzymatique lors de la décongélation.

Un dialogue commence entre les toxicologues qui travaillent sur les mélanges expérimentaux et les épidémiologistes chez l'humain pour trouver des moyens de traiter les expositions combinées dans les études sur la santé humaine. Ces efforts devraient être encouragés et poursuivis à l'avenir. Le sujet de la recherche sur les perturbateurs endocriniens est un terrain fertile pour le développement de nouveaux concepts en épidémiologie.

Lire le document dans son intégralité (en anglais) :
http://ec.europa.eu/environment/endocrine/documents/4_SOTA%20EDC%20Final%20Report%20V3%206%20Feb%2012.pdf