

Maisons-Alfort, le 27 mars 2012

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 révision de la stratégie européenne relative
aux 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 3 février 2012 par la Direction générale de l'alimentation, la Direction générale de la santé, la Direction générale de la prévention des risques, la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes, et la Direction générale du travail sur une demande d'appui scientifique et technique concernant la révision de la stratégie européenne relative aux perturbateurs endocriniens.

CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Dans le cadre des travaux communautaires concernant la révision de la stratégie européenne sur les perturbateurs endocriniens, la Commission européenne a mis en place un groupe *ad hoc*, constitué de représentants des autorités des Etats membres. Ce groupe, piloté par la DG Environnement a notamment comme objectif de travailler à la définition de critères d'identification des substances en tant que perturbateurs endocriniens, qui puissent être employés dans les réglementations européennes telles que les règlements REACh, biocides et produits phytopharmaceutiques. Le groupe *ad hoc* européen s'appuie sur un sous-groupe d'experts nommés par les autorités compétentes des Etats membres.

La Commission européenne a, dans ce contexte, commandité un rapport dressant l'état de l'art sur l'évaluation des perturbateurs endocriniens. Ce rapport a été publié le 23 décembre 2011.

Ce rapport ainsi que le plan d'actions prévu¹ par la Commission européenne et les propositions des Etats membres ont été présentés lors de plusieurs journées d'informations, les 26 novembre 2010 et 19 mai 2011, ainsi que lors des dernières réunions du groupe *ad hoc* et de son sous-groupe d'experts en novembre 2011. L'état des lieux de ces travaux est résumé dans un avis émis par l'Anses le 7 novembre 2011².

¹ 4^{ème} rapport intermédiaire de la Commission sur la mise en œuvre de la stratégie européenne sur les perturbateurs endocriniens.

² Avis de l'Anses 2011-SA-0237 du 7 novembre 2011 relatif à une demande d'appui stratégique et technique concernant la stratégie européenne pour les perturbateurs endocriniens.

Dans ce cadre, les cinq Directions générales des ministères de tutelles de l'Anses ont demandé à l'Agence :

1. d'élargir ses travaux d'analyse qui ont été menés sur diverses substances à usage phytopharmaceutique dans le cadre de la saisine de la Direction générale de l'alimentation du 6 septembre 2011 (avis 2011-SA-0237 du 7 novembre 2011) à une sélection de substances chimiques suspectées d'être des perturbateurs endocriniens (PE) et relevant de la réglementation des biocides et des substances chimiques couvertes par REACH ;
2. de donner un avis argumenté sur les critères "PE" déjà proposés (Allemagne-Royaume-Uni, Danemark et parties prenantes) et les positions à venir ;
3. de proposer, si besoin est, d'autres critères pertinents de perturbation endocrinienne qui puissent s'appliquer aux réglementations concernées.

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 en lien avec la Direction de l'évaluation des risques. Les comités d'experts spécialisés « Produits phytosanitaires : substances et préparations chimiques », « REACH », « Chimie », et « Biocides », et le groupe de travail sur les « perturbateurs endocriniens » réunis respectivement les 25 janvier, 2 février, 8 mars, 15 mars et 6 février 2012, ont été associés aux réflexions.

Les documents examinés dans le cadre de cette saisine sont les suivants :

- Avis de l'Anses 2011-SA-0237 du 7 novembre 2011 relatif à une demande d'appui stratégique et technique concernant la stratégie européenne pour les perturbateurs endocriniens
- State of the art assessment of endocrine disrupters. Final 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
- OMS/IPCS (International Programme on Chemical Safety). Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disrupters. WHO, 2002
- OECD Test Guidelines Programme - Draft guidance document on the assessment of chemicals for endocrine disruption - ENV/JM/TG(2011)4
- 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
- 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
- ECHA. (2007). Guidance for the preparation of an Annex XV dossier on the identification of substances of very high concern
- 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
- Joint DE-UK position paper : *Regulatory definition of an endocrine disrupter in relation to potential threat to human health*, BfR, Mai 2011
- *Establishment of criteria for endocrine disruptors and options for regulation*, Danish Ministry of the Environment, Environmental Protection Agency, Mai 2011
- *PAN Europe position paper on criteria for endocrine disrupting pesticides*, Mai 2011
- *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

- *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

SYNTHESE DES TRAVAUX D'ANALYSE

1 CONTEXTE SCIENTIFIQUE

En 2002, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a publié un premier rapport³ 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 rapport⁴ scientifique détaillé de Kortenkamp *et al.* (2011), dont la version définitive a été publiée le 23 décembre 2011. Un résumé reprenant les points essentiels de la version de janvier 2011, ainsi que les conclusions reflétant l'opinion des auteurs, est présenté dans l'avis de l'Anses 2011-SA-0237 du 7 novembre 2011. Ce document cite notamment les définitions disponibles au niveau international, dont celle de l'OMS/IPCS (2002) qui résulte d'un consensus international et qui définit un perturbateur endocrinien et un perturbateur endocrinien potentiel comme suit :

- Un perturbateur endocrinien est une substance ou un mélange exogène, altérant les fonctions de l'appareil endocrinien et induisant en conséquence des effets nocifs sur la santé d'un organisme intact, de ses descendants ou au sein de (sous-)populations.
- 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.

Il est à noter que des travaux importants, en cours de finalisation dans le cadre de l'OCDE au sein du groupe de travail EDTA⁵, visent à établir une stratégie d'essais sur différents organismes vivants dans le cas d'une suspicion d'effets de perturbation endocrinienne.

Cependant, de nombreuses questions relatives à la perturbation endocrinienne restent en discussion au sein de la communauté des chercheurs. Certains de ces éléments de discussion ont fait l'objet de débats au sein des CES compétents de l'Agence ainsi que dans le groupe de travail sur les perturbateurs endocriniens.

Les points scientifiques suivants ont été discutés et les éléments de réponse suivants ont été apportés.

Définition d'un perturbateur endocrinien

Le choix d'une définition parmi celles de l'OMS/IPCS et de l'US-EPA, ou d'une autre définition ou complément de définition a été discuté par les experts du groupe de travail « perturbateurs endocriniens et substances reprotoxiques ».

Notion d'effet PE en présence d'autres effets toxiques

Lorsqu'à la fois des effets sur la perturbation endocrinienne et d'autres effets toxiques sont observés, l'effet néfaste PE doit-il apparaître à la dose la plus faible (« lead effect ») pour être pris en compte ? Lorsqu'une substance induit différents effets toxiques indépendants entre eux, l'évaluation des risques est réalisée sur l'effet critique intervenant à la plus faible dose en ajoutant

³ WHO/IPCS. Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disrupters. WHO, 2002.

⁴ State of the art assessment of endocrine disrupters. Final 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

⁵ EDTA : Endocrine Disrupters Testing and Assessment

des facteurs de sécurité appropriés dans une démarche protectrice. A l'inverse, l'identification d'une propriété dangereuse comme le caractère PE ne doit pas être restreinte aux effets les plus sensibles intervenant au plus faibles doses. Il est souligné que c'est cette approche qui est préconisée par le règlement CLP en particulier pour les effets CMR et qui ne prévoit pas d'exclure systématiquement les dangers intervenant aux mêmes niveaux de dose que d'autres effets toxiques.

Les experts estiment que lorsque l'effet nefaste PE observé est secondaire à une toxicité induite par d'autres effets non PE, ceux-ci ne sont pas à prendre en considération.

De manière générale, il est communément admis que les effets secondaires PE observés en présence d'autres effets toxiques non PE sont couverts de façon appropriée par la réglementation que ce soit en terme de danger (identification par une classification si appropriée) ou de risque qui, en protégeant de l'effet primaire, protégera également des conséquences possibles sur la perturbation hormonale. Seuls les effets PE spécifiques, non secondaires à une toxicité non PE doivent donc être pris en compte.

Systèmes hormonaux concernés (notions, définitions et conséquence)

Certains modes d'action de perturbation endocrinienne (en particulier en lien avec les fonctions de reproduction) ont jusqu'à présent retenu l'attention et font l'objet d'un nombre plus important de recherches et de développement de méthodes d'essai. Cependant les préoccupations soulevées par les PE dépassent largement ce cadre, et il est important d'intégrer les différents systèmes endocriniens dans la définition. Ainsi, tous les systèmes endocriniens (tels que liées aux hormones stéroïdiennes, thyroïdiennes, parathyroïdiennes, pancréatiques,...) des organismes potentiellement exposés doivent être pris en compte, aussi bien les organismes vivant dans l'environnement que l'homme.

Outils de détection

Des discussions ont eu lieu afin de déterminer quels étaient les outils pour lesquels nous disposons de modèles et en quoi ces études sont pertinentes et validées (en termes de faisabilité, de sensibilité, de spécificité et d'un point de vue économique).

Il serait nécessaire de disposer des outils les plus pertinents pour établir des preuves scientifiques d'effets de perturbation endocrinienne. Des incertitudes demeurent par exemple sur l'interprétation de résultats obtenus dans certains modèles, tels que les essais *in vitro*.

D'autre part, la notion d'organisme intègre a été discutée. En effet, certains essais destinés à identifier un effet néfaste sont réalisés sur des animaux castrés ou ovariectomisés (par exemple dans les tests de niveau 3 du cadre OCDE). Ces modèles reconnus au niveau international, et qui ont fait l'objet d'une validation inter-laboratoires ont été développés spécifiquement pour identifier certains modes d'action PE et présentent l'intérêt de fournir une réponse *in vivo*, pour laquelle une atteinte physiologique est mesurée et qui tient compte de l'ensemble des régulations. Même s'ils permettent d'identifier des mécanismes d'action *in vivo*, il n'est néanmoins pas certain que la réponse observée puisse entièrement être extrapolée à des conditions physiologiques non modifiées en raison de la spécificité de ces modèles expérimentaux. Certains experts estiment donc que la notion d'organisme d'intact ne doit pas être prise en compte dans la définition générale d'un PE mais qu'elle est à prendre en compte pour la plausibilité d'un effet. Dans ce cadre, ne sont pas considérés comme organismes intègres les animaux transgéniques et les animaux castrés.

L'implantation de pompe osmotique n'est pas considérée par certains experts comme un mode d'exposition altérant l'intégrité de l'organisme traité, de même que les injections parentérales ou les co-expositions avec un agent cancérogène.

Notion d'effets adverses et faibles doses

Parmi les effets en lien avec une perturbation endocrinienne, la question d'effets adverses a été soulevée. Les experts estiment qu'il faut considérer la plausibilité d'un effet précurseur qui s'inscrit

dans un *continuum* d'effet (eg. signes subcliniques, lésion préneoplasique..). Au cas par cas, la plausibilité d'un effet peut être discutée avec un argumentaire.

Notion de dose d'effet/puissance

La prise en compte de la dose à laquelle l'effet PE a été mis en évidence dans la notion de perturbation endocrinienne a été abordée. En l'état actuel des connaissances, un certain nombre d'experts estiment qu'il n'est pas possible de se prononcer d'une manière générale sur la détermination d'un seuil d'effet.

En particulier, il est souligné que les études actuellement réalisées dans le cadre réglementaire ne permettent pas forcément d'identifier la relation dose-réponse complète d'une substance PE. Cette notion de dose sans effet ou sans effet néfaste n'est pas partagée par l'ensemble de la communauté scientifique.

La notion de puissance des perturbateurs endocriniens n'est également pas partagée par l'ensemble des experts.

Une notion de « cut-off » n'est pas appuyée par des éléments scientifiques, mais serait toutefois susceptible d'être introduite dans un cadre réglementaire.

Niveaux de preuves

Il est nécessaire de définir quel niveau de preuve permet de considérer une substance comme ayant des effets de perturbation endocrinienne. Le jugement d'expert est indispensable pour juger au cas par cas du caractère néfaste de certains effets, car les effets observés doivent impliquer notamment la survenue d'une altération fonctionnelle. De plus, le mode d'action doit être pris en compte pour expliquer les effets néfastes observés. Pour cela, des éléments complémentaires tels que des données de toxicocinétiques peuvent être utilisés, de même que des données sur des composés proches en structure ou par leur mode d'action suspecté. En outre, la question relative à la possibilité de s'appuyer sur une analyse globale du poids relatif de la preuve (weight of evidence) est soulevée, surtout en l'absence de preuves *in vivo*.

Voies d'exposition

La pertinence des voies d'exposition au regard de l'exposition potentielle des organismes est importante. En effet, les voies d'exposition non représentatives des expositions humaines ou environnementales introduisent une incertitude quant à la possibilité d'extrapoler l'effet observé à des conditions d'exposition pertinentes, notamment pour l'homme. Elles ne permettent donc généralement pas d'identifier un effet néfaste avéré, a fortiori PE. Au cas par cas, des données toxicocinétiques complémentaires aux études disponibles pourraient appuyer des données obtenues par ces voies et permettre leur utilisation pour l'identification d'un effet PE avéré. Les données disponibles par toutes les voies d'exposition peuvent être pertinentes et pourraient fournir des informations sur le mode d'action. La cohérence entre les informations disponibles sur le mode d'action et sur les effets néfastes sera dans tous les cas discutée pour établir la plausibilité du lien entre ces deux éléments.

Autres points

Certains points soulevés par la communauté scientifique méritent encore d'être approfondis. Si la notion de fenêtre d'exposition semble être communément admise, d'autres points tels que les très faibles doses ou les relations effets-doses non-monotones font l'objet de débats. Des travaux sont en cours à l'Agence ainsi qu'au niveau international pour répondre à cette question. Des recherches doivent être conduites pour clarifier ces notions avant de les intégrer dans un cadre réglementaire.

2 CONTEXTE REGLEMENTAIRE

2.1 Règlement REACH

Les substances identifiées comme ayant des propriétés perturbatrices endocriniennes peuvent être soumises à la procédure d'autorisation dans le cadre du règlement communautaire REACH⁶ (CE) n° 1907/2006.

L'autorisation peut s'appliquer, sans limite de tonnage, aux substances très préoccupantes (SVHC⁷) au sens de l'article 57 du règlement REACH, c'est-à-dire les cancérogènes, 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.

Si la substance est dans un premier temps identifiée comme SVHC et dans un deuxième temps soumise à l'autorisation, 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 préoccupante⁸ 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.

⁶ 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.

⁷ Substance of Very High Concern.

⁸ ECHA. (2007). Guidance for the preparation of an Annex XV dossier on the identification of substances of very high concern, (p. 58).

2.2 Règlement pour les produits de protection des plantes

Les substances considérées comme ayant des effets perturbateurs endocriniens pouvant être néfastes pour l'homme ou pour les organismes non ciblés, sauf si l'exposition est négligeable dans les conditions d'utilisation, ne peuvent être approuvées conformément au règlement (CE) n° 1107/2009⁹. L'article 4 (7)¹⁰ indique les conditions et le cadre des situations qui pourraient justifier une dérogation et également les mesures d'y remédier en tenant informée la Commission européenne. 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 perturbation endocrinienne (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°1272/2008¹¹, 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.

2.3 Règlement biocides

Les substances biocides ne sont pas approuvées si elles possèdent des propriétés perturbant le système endocrinien. Elles sont identifiées selon les critères décrits dans l'article 57 f du règlement REACh. Cette non approbation ne s'applique pas si le risque pour l'homme et l'environnement est négligeable, si la substance est indispensable pour combattre un risque sanitaire grave, ou si cette non approbation entraînerait des impacts négatifs disproportionnés pour la société par rapport aux risques pour l'homme et l'environnement.

⁹ 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.

¹⁰ Règlement (CE) n° 1107/2009, article 4(7) : par dérogation au paragraphe 1, lorsque, sur la base d'éléments de preuve documentés inclus dans la demande, une substance active est nécessaire pour contrôler un danger phytosanitaire grave qui ne peut être maîtrisé par d'autres moyens disponibles, y compris par des méthodes non chimiques, cette substance active peut être approuvée pour une période limitée nécessaire pour contrôler ce danger grave mais n'excédant pas cinq ans, même si elle ne satisfait pas aux critères énoncés aux points 3.6.3, 3.6.4, 3.6.5 ou 3.8.2 de l'annexe II, à condition que l'utilisation de la substance active fasse l'objet de mesures d'atténuation des risques afin de réduire au minimum les risques pour l'homme et l'environnement. En ce qui concerne ces substances, les limites maximales applicables aux résidus ont été établies conformément au règlement (CE) n° 396/2005. Cette dérogation ne s'applique pas aux substances actives qui, en vertu du règlement (CE) n° 1272/2008, sont ou doivent être classées parmi les agents cancérigènes de catégorie 1A, les agents cancérigènes de catégorie 1B sans seuil, ou les agents toxiques pour la reproduction de catégorie 1A. Les États membres ne peuvent autoriser les produits phytopharmaceutiques contenant des substances actives approuvées en vertu du présent paragraphe qu'en cas de nécessité pour contrôler ce danger phytosanitaire grave sur leur territoire. Dans le même temps, ils élaborent un plan d'élimination progressive visant à contrôler le danger grave par d'autres moyens, y compris des méthodes non chimiques, et transmettent sans délai ce plan à la Commission.

¹¹ 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.

Des spécifications pour l'établissement de critères scientifiques pour la détermination des propriétés perturbateurs endocriniens devront être proposées au plus tard le 13 décembre 2013. En attendant, sont considérées comme perturbatrices endocriniennes les substances qui, en vertu des dispositions du règlement (CE) n°1272/2008¹², sont - ou doivent être - classées parmi les :

- cancérogènes de catégorie 2 et toxiques pour la reproduction de catégorie 2 ;
- toxiques pour la reproduction de catégorie 2 et qui ont des effets toxiques sur les organes endocriniens.
- ou les substances qui ont été identifiées comme ayant des propriétés perturbant le système endocrinien en application des articles 57(f) et 59(1) du règlement (CE) N° 1907/2006.

¹² 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.

3 PRESENTATION ET COMMENTAIRES SUR LES PROPOSITIONS DE DEFINITION ET DE CRITERES DE PERTURBATION ENDOCRINIENNE DISPONIBLES

Cette partie présente les différentes propositions des Etats membres, des Organisations Non Gouvernementales et des industriels sur la définition du caractère perturbateur endocrinien. Puis ces différentes propositions sont analysées et comparées en s'appuyant notamment sur les points critiques (cf 3.5) retenus pour identifier les PE.

3.1 Propositions de certains Etats membres

3.1.1 Résumé de la proposition commune Allemagne/Royaume-Uni¹³ (RU-All) 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 lorsqu'elle répond à la définition suivante (proposée par l'OMS/IPCS 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 en conséquence 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 Danemark¹⁴ (DK) 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.

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.

¹³ Joint DE-UK position paper : *Regulatory definition of an endocrine disrupter in relation to potential threat to human health*, BfR, Mai 2011.

¹⁴ *Establishment of criteria for endocrine disruptors and options for regulation*, Danish Ministry of the Environment, Environmental Protection Agency, Mai 2011.

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.

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 :

- des effets néfastes sont observés *in vivo* et sont causés de manière très plausible par un mode d'action de type perturbation endocrinienne ;
- un mode d'action de perturbation endocrinienne est observé *in vivo* et est clairement lié à des effets néfastes *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 ces substances placées en catégories 2a ou 2b.

- **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. Par exemple, lorsqu'il existe des limites dans la ou les étude(s) qui rendent les preuves moins convaincantes, la catégorie 2a peut être plus appropriée.

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 :

- des effets néfastes sont observés *in vivo* et sont causés de manière présumée par un mode d'action de type perturbation endocrinienne ;
- un mode d'action de perturbation endocrinienne est observé *in vivo* et est présumé lié à des effets néfastes observés *in vivo* (par exemple par lecture croisée) ;
- un mode d'action de perturbation endocrinienne est identifié *in vitro* et 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 parties prenantes (Organisations Non Gouvernementales et industriels)

L'analyse de l'agence a porté sur les documents publiés.

3.2.1 Résumés des propositions du Pesticide Action Network Europe¹⁵ (PAN EUROPE) relative aux pesticides ayant des propriétés de perturbation endocrinienne

Une substance doit être considérée comme ayant des propriétés de perturbation endocrinienne 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.

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 Office¹⁶ (ChemTrust) 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.

- **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.

¹⁵ PAN Europe position paper on criteria for endocrine disrupting pesticides, Mai 2011

¹⁶ 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

- **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 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 Chemicals¹⁷) (ECETOC) : Document guide pour l'identification des effets perturbateurs endocriniens

Il est noté que la position ECETOC propose de définir différents scénarios en fonction du type de preuves disponibles mais cette approche est proposée dans l'objectif de déclencher une évaluation des risques et non dans un contexte de définition de critères réglementaires PE en tant que tel.

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*)

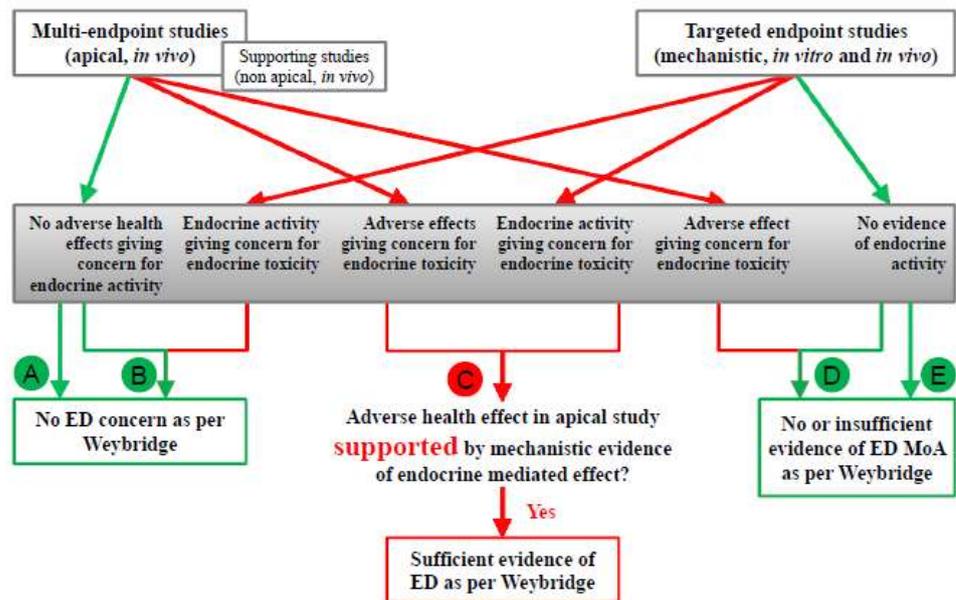
¹⁷ *Guidance on Identifying Endocrine Disrupting Effects*, ECETOC Technical Report n°106, Juin 2009 et Bars R. et al., *Science based guidance for the assessment of endocrine disrupting properties of chemicals*, Regulatory Toxicology and Pharmacology 59 (2011) 37-46

- **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.

Figure 1 (extraite du Technical report 106 d'ECETOC) : arbre de décision pour la toxicologie afin de définir si une substance devrait être considérée comme un perturbateur endocrinien selon la définition de Weybridge (1996).



3.4 Synthèse des conséquences réglementaires des différentes propositions

Le tableau 1 suivant présente de façon synthétique les conséquences réglementaires des différentes propositions existantes pour les substances répondant aux critères établis dans chacune d'entre elles, et présentés en 3.3.

Tableau 1 : Synthèse des conséquences réglementaires des différentes propositions existantes

| | Etats Membres | | ONG | | Industrie |
|-------------------------|--|--|--|--|------------------------|
| | RU-Allemagne | Danemark | ChemTrust | PAN Europe | ECETOC |
| REACH | Identification comme SVHC pouvant mener à une procédure d'autorisation | Cat 1 : identification comme SVHC pouvant mener à une procédure d'autorisation Cat 2 : évaluation | Identification comme SVHC pouvant mener à une procédure d'autorisation | Identification comme SVHC pouvant mener à une procédure d'autorisation | Procédure d'évaluation |
| Biocides | Non approbation mais dérogation suivant règles définies dans l'Art 5 (2) | Cat 1 : Non approbation mais dérogation suivant règles définies dans l'Art 5 (2) Cat 2 : évaluation | Non approbation mais dérogation suivant règles définies dans l'Art 5 (2) | Non approbation mais dérogation suivant règles définies dans l'Art 5 (2) | Evaluation des risques |
| Phytoprotecteurs | Non approbation | Cat 1 : non approbation Cat 2 : évaluation (art. 24 pour la substitution) | Non approbation | Non approbation | Evaluation des risques |

3.5 Points critiques et comparaisons des différentes propositions

Les points critiques suivants développés dans les propositions ont été comparés.

- Prise en compte de la notion d'effet néfaste**

Toutes les propositions s'accordent sur la nécessité, pour identifier réglementairement un PE, que ce mode d'action donne lieu à des effets considérés comme néfastes. Cette notion d'effets néfastes n'est cependant pas définie de la même façon selon les positions. Ainsi, PAN Europe considère que toutes les altérations biochimiques peuvent être considérées comme néfastes, tandis que les autres propositions (DK, RU-All, ChemTrust et ECETOC) s'appuient sur la définition de l'IPCS¹⁸ ou de Weybridge¹⁹ des PE, et s'accordent sur le fait que l'effet néfaste doit être une altération fonctionnelle d'un organisme intact.
- Prise en compte des effets PE en présence d'autres effets toxiques**

Ce point n'est pas discuté par la position RU-All. La position DK propose de ne prendre les effets PE en compte que s'ils interviennent soit en l'absence d'autre effet toxique, soit en présence d'un effet toxique non susceptible d'être responsable de l'effet PE. La position ECETOC indique aussi dans sa discussion sur l'évaluation des propriétés PE qu'il est nécessaire de différencier les effets PE intrinsèquement spécifiques des effets PE non

¹⁸ WHO/IPCS, 2002: An ED is an exogenous substance or mixture that alters function(s) of the endocrine system and consequently causes adverse effects in an intact organism, or its progeny, or (sub)populations.

¹⁹ Weybridge, 1996: An ED is an exogenous substance that causes adverse health effects in an intact organism, or its progeny, secondary to changes in endocrine function. A potential ED is a substance that possesses properties that might be expected to lead to endocrine disruption in an intact organism.

spécifiques. Pour PAN-Europe, un effet néfaste ne doit pas être écarté parce qu'il n'est pas le plus sensible ("lead effect"). Cet avis est également partagé par la position ChemTrust, qui précise cependant dans sa proposition que l'effet néfaste observé doit être une conséquence directe de la perturbation du système endocrinien.

- **Prise en compte du mode d'action**

Toutes les positions exprimées indiquent qu'il est nécessaire d'avoir des preuves d'un mode d'action PE. Il existe cependant de grandes divergences sur le niveau de preuve et le type de données qui sont jugés nécessaires pour remplir ce critère. PAN-Europe estime par exemple que des données *in vitro* sont suffisantes alors que la position ECETOC se base sur une définition élaborée du mode d'action nécessitant une compréhension fine de la succession d'événements en jeu.

Il est souligné dans la plupart des positions que, compte tenu de la complexité des modes d'action PE, il est extrêmement difficile d'établir de façon certaine et complète un mécanisme d'action. La décision réglementaire ne doit pas se baser sur un niveau de preuve et de compréhension trop important. Cependant, les conséquences réglementaires les plus sévères doivent être réservées aux substances pour lesquelles ce type de mode d'action est établi avec un niveau de certitude suffisant.

- **Relation entre les effets néfastes et le mode d'action**

La position PAN-Europe ne différencie pas clairement les notions d'effet néfaste et de mode d'action PE, tandis que les autres positions mentionnent que la relation entre ces deux notions est un élément de discussion important. Les positions RU-All. et ECETOC considèrent que ce lien doit être biologiquement plausible et cohérent. Les positions DK et ChemTrust s'appuient sur des niveaux de certitude différents pour définir des (sous)-catégories différentes (distinction 1/2A de DK, 1A/1B de ChemTrust). En lien avec cette notion, elles discutent l'influence du type de preuves disponibles (*in vivo/in vitro/in silico*..) sur chaque aspect sur le niveau de catégorisation.

- **Champ des effets PE pris en compte**

La position ECETOC limite son analyse (qui ne constitue pas une proposition de critères) aux axes hypothalamo-hypophysaires, gonadiens ou thyroïdiens les mieux étudiés. PAN-Europe recommande de prendre en compte les effets sur l'ensemble des différentes cibles hormonales ainsi que les interférences avec la régulation des gènes et de leur expression. Les autres propositions n'abordent pas ce point.

- **Prise en compte de la pertinence pour l'homme et les organismes non cibles de l'environnement**

PAN-Europe estime que les résultats expérimentaux doivent toujours être considérés comme pertinents. Les positions ChemTrust et RU-All. prévoient que cette pertinence par défaut puisse être remise en cause en cas de preuves contraires. Dans le système de (sous)-catégories proposé par DK, cet élément et les doutes qui peuvent être soulevés sont pris en compte dans la catégorisation.

- **Prise en compte de la puissance des effets et/ou d'un « cut-off »**

La position RU-All. prévoit de considérer comme PE les substances induisant ces effets à des doses inférieures à un « cut-off ». Cette position s'appuie notamment sur le constat que l'évaluation dans un cadre réglementaire ne doit pas cibler des effets intervenant à des doses excessives et non réalistes pour l'homme et qu'une préoccupation plus importante est à considérer pour les PE ayant des effets à des doses se rapprochant des doses d'exposition.

Il est noté que les critères CMR n'incluent pas de notion de dose. Les lignes directrices utilisées limitent cependant en pratique la dose généralement testée à 1000 mg/kg pc/j et ce n'est qu'au dessus de cette dose limite que la dose est jugée comme excessive et non pertinente pour l'homme.

Le « cut-off » proposé dans la position RU-All. reprend le seuil réglementaire existant de la catégorie pour la catégorie STOT-RE 1 du règlement CLP (10 mg/kg pc/j pour une étude de

toxicité 90 jours). A l'inverse, la position DK considère que la puissance de l'effet ne doit pas être prise en compte dans les critères, par analogie avec l'identification des CMR qui se base sur le niveau de preuve et non la puissance de l'effet.

Cette position est partagée par ChemTrust et PAN-Europe qui considèrent que l'identification d'un PE doit être basée sur un danger et donc indépendante de la dose produisant les effets.

- **Restriction aux voies d'exposition potentielle pertinentes chez l'homme et pour les organismes de l'environnement**

La position RU-All. ne tient compte que des effets néfastes identifiés par des voies d'exposition physiologiques (orale, cutanée, inhalation) alors que PAN-Europe préconise de n'exclure aucune voie d'exposition. La position DK considère que les données obtenues par voies artificielles ne sont retenues que pour identifier des effets PE suspectés ou potentiels.

- **Catégorisation des substances en fonction des effets**

Les positions du RU-All et de PAN-Europe proposent la définition d'une catégorie PE unique pour laquelle s'appliqueraient les différentes dispositions réglementaires.

Les positions DK et ChemTrust proposent de définir plusieurs catégories et sous-catégories. Toutes deux identifient le niveau de preuves disponibles comme l'un des principaux éléments discriminant entre les (sous)-catégories et proposent de définir des conséquences réglementaires différentes selon les (sous)-catégories, les conséquences les plus sévères (identification SVHC²⁰ dans REACH, non approbation pour les biocides et les produits phytopharmaceutiques) étant appliquées aux catégories les plus hautes.

Il est noté que la position ECETOC propose également de définir différents scénarios en fonction du type de preuves disponibles mais cette approche est proposée dans l'objectif de déclencher une évaluation des risques et non dans un contexte de définition de critères réglementaires PE en tant que tel. Cette position est de façon générale opposée à une action réglementaire qui ne serait pas basée sur le risque.

- **Prise en compte des effets sur l'environnement**

Seule la position RU-All. se restreint à la définition de critères PE pour la santé humaine uniquement. Les autres propositions intègrent l'aspect environnemental, mais semblent néanmoins s'appliquer plus spécifiquement à la problématique santé humaine.

- **Exclusion des substances CMR 1A/1B (Règlement (CE n° 1272/2008))**

La position RU-All. prévoit d'exclure les substances CMR 1A/1B étant donné qu'elles sont déjà soumises aux contraintes réglementaires prévues pour les PE dans les trois réglementations concernées. Les autres propositions ne le prévoient pas.

Le tableau 2 ci-dessous récapitule les différents points critiques pris en compte dans chaque proposition.

²⁰ SVHC: substances of very high concern.

Tableau 2 : Synthèse des points critiques pris en compte dans les propositions existantes

| Points critiques | Etats Membres | | ONG | | Industrie |
|---|---------------------------------|---|---|--|---|
| | RU-Allemagne | Danemark | ChemTrust | PAN Europe | ECETOC |
| Catégorisation des substances en fonction des effets | Non abordé | Oui | Oui (en fonction du niveau de preuve) | Non abordé | Oui (différents scénarios envisagés mais pas de sous-catégorisation réglementaire proposée) |
| Prise en compte des effets sur l'environnement | Non abordé | Oui | Oui | Oui (approche globale mais la plupart des commentaires semblent cibler plutôt la santé humaine) | Oui |
| Prise en compte de la puissance des effets / et/ou d'un « cut-off » | Oui (seuil STOT RE 1) | Non (analogie avec les définitions OMS, guide OCDE et les CMR et importance de la fenêtre d'exposition plus que de la dose) | Non (identification basée sur le danger ; indépendant de la dose produisant les effets) | Non (dose réponse non-monotonique, variabilité individuelle forte et possibles expositions cumulées, approche basée sur le danger) | Oui (prise en compte dans l'évaluation des risques par des facteurs d'évaluation : pour la santé, tient compte de la dose, la durée d'exposition nécessaire, la nature, l'incidence et la sévérité des effets, le nombre d'espèces atteintes) |
| Prise en compte de la notion d'effet néfaste | Oui | Oui | Oui (toujours nécessaire pour une catégorie 1A ou 1B) | Oui | Oui |
| Définition de l'effet néfaste et Effet néfaste identifié uniquement sur animal intact | Oui (définition IPCS) | Oui (définition IPCS) | Oui (définition IPCS) | Oui (définition IPCS) | Oui (définition Weybridge) |
| Prise en compte des effets PE en présence d'autres effets toxiques | Non abordé | Oui (effets en l'absence d'autres effets ou non secondaires à d'autres effets) | Oui (prise en compte des effets PE même si ce n'est pas l'effet critique) | Oui (prise en compte des effets PE secondaires à d'autres effets) | Oui (nécessité de différencier les effets spécifiques des effets non spécifiques) |

| Points critiques | Etats Membres | | ONG | | Industrie |
|--|--|---|---|---|---|
| | RU-Allemagne | Danemark | ChemTrust | PAN Europe | ECETOC |
| Prise en compte du mode d'action | Oui | Oui | Oui | Oui (données <i>in vitro</i> suffisantes) | Oui (mode d'action = séquence décrite et plausible d'événements biologiques plausibles, évalué selon des critères précis) |
| Relation entre les effets néfastes et le mode d'action | Oui ("plausible/coherent link", dans la discussion uniquement) | Oui (le niveau de plausibilité entre l'effet néfaste et le MoA PE permet de distinguer la cat. 1 de la cat. 2A) (pas de nécessité d'avoir une preuve directe <i>in vivo</i> de l'effet néfaste et du MoA) | Oui (le niveau de certitude du MoA PE permet de définir les sous-catégories 1A/1B/1C) | Une distinction claire n'est pas faite entre les deux notions. | Oui (plausibilité biologique du lien) |
| Exclusion des substances CMR 1A/1B | Oui | Non abordé | Non abordé | Non abordé | Non abordé |
| Prise en compte de la qualité des études | Oui (pour identification effet néfaste) | Oui (limites des études à discuter pour cat. 2A vs 1) | Oui (toutes les études à prendre en compte dans le WoE) | Non abordé | Oui (pertinence, fiabilité et qualité des données à considérer dans la discussion) |
| Restriction aux voies d'exposition pertinentes | Oui (restriction à l'inhalation, voies orales et cutanées et exclusion voie parentérale pour identification effet néfaste) | Oui (voies sous-cutanée, intraveineuse, intrapéritonéale ou autres prises en compte uniquement pour établir un PE suspecté ou potentiel) | Non abordé | Non (toutes les voies d'exposition pertinentes sans discussion) | Non abordé |
| Prise en compte de la pertinence pour l'homme et pour les espèces non cible de l'environnement | Oui (pour l'homme, supposée par défaut en l'absence de données contraires) | Oui (doutes à discuter lors de la catégorisation) | Oui (pertinent par défaut, à moins de preuves solides du contraire) | Oui (toujours pertinent sans discussion) | Oui (évaluée dans le mode d'action) |

| Points critiques | Etats Membres | | ONG | | Industrie |
|------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|---|---|
| | RU-Allemagne | Danemark | ChemTrust | PAN Europe | ECETOC |
| Champ des effets PE pris en compte | Non abordé | Non abordé | Non abordé | Oui (tous systèmes hormonaux, incluant les modifications épigénétiques) | Oui (guide prenant en compte uniquement des axes hypothalamus-hypophyse-gonades et hypothalamus-hypophyse-thyroïde) |

4 IMPACT DES PROPOSITIONS CITEES AU PARAGRAPHE 3 : ETUDE DE CAS APPLIQUEE A 24 SUBSTANCES CHIMIQUES

Le but de cette étude de cas n'est pas d'identifier des substances perturbatrices endocriniennes mais d'évaluer l'impact des positions présentées ci-dessus pour discriminer des substances en fonction du niveau de présomption associé à leur caractère PE.

Une catégorisation de 24 substances actives a été établie à partir des critères proposés par certains États 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 chimiques (REACH) ont été sélectionnées en fonction de leurs propriétés toxicologiques pouvant avoir un lien avec un mécanisme de perturbation endocrinienne.

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.

Les substances actives phytopharmaceutiques ayant déjà fait l'objet d'une saisine (avis n° 2011-SA-0237 du 7 novembre 2011), ces substances ne sont pas incluses dans cette étude comparative.

Avis de l'Anses
Saisine n° 2012-SA-0033

Tableau 3 : Résultats de l'étude de cas

| # | Substance | Classification CLP | Conséquences 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 | |
| 1 | DEHP 117-81-7 | Repr. 1B ; H360FD | Non (oui si cut-off ajusté en fonction de la durée d'exposition) | Cat. 1 | Cat. 1B | oui | Scenario C |
| 2 | DiBP 84-69-5 | Repr. 1B, H360D; Repr. 2, H361f | Non | Cat. 1 | Cat. 1A | oui | Scenario C |
| 3 | Butyl-paraben 94-26-8 | Aucune | Non (oui si cut-off ajusté en fonction de la durée d'exposition) | Cat. 1 | Cat. 1B | oui | Scenario C |
| 4 | Bitertanol 55179-31-2 | STOT RE 2 *, H373; Repr. 1B, H360D | Oui | Cat.1 | Cat. 1A | oui | Scenario B |
| 5 | Bisphenol A 80-05-7 | Repr. 2, H361f; STOT SE 3, H335; Eye Dam. 1, H318; Skin Sens. 1, H317 | Oui | Cat.1 | Cat. 1B | oui | Scenario C |
| 6 | Methyl tert butyl ether 1634-04-4 | Flam. Liq. 2, H225; Skin Irrit. 2, H315 | Non | Cat. 1/2A selon appréciation des données. | Cat.1B probable | oui | Scenario C |
| 7 | DBP (Phatalate de dibutyle) 84-74-2 | Repr. 1B H360Df | Oui | Cat. 1 | Cat. 1A | oui | Scenario C |

Avis de l'Anses
Saisine n° 2012-SA-0033

| # | Substance | Classification CLP | Conséquences 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 | |
| 8 | 4-nitro phénol 100-02-7 | STOT RE 2, H373; Acute Tox. 4, H332, 312, H302 | Oui/Non Selon choix endpoint et si prise en compte organisme intact seulement | Cat. 1/2A | Cat. 1A | oui | Scenario C |
| 9 | Bisphenol S 80-09-1 | Aucune | Non | Cat. 2A | Cat. 1C probable | oui | Scenario C |
| 10 | Bisphenol F 620-92-8 | Aucune | Non | Cat. 2A | Cat. 1B probable | oui | Scenario D ? |
| 11 | Bisphenol B 77-40-7 | Aucune | Non | Cat. 2A | Cat. 1B probable | non | Scenario B |
| 12 | Isobutyl paraben 4247-02-3 | Aucune | Oui/Non (si cut-off ajusté en fonction de la durée d'exposition et si MoA confirmé) | Cat. 1/2A | Cat. 1B | oui | Scenario C |
| 13 | Propyl-paraben 94-13-3 | Aucune | Non | Cat. 1/2A | Cat. 1B | oui | Scenario C |

Avis de l'Anses
Saisine n° 2012-SA-0033

| # | Substance | Classification CLP | Conséquences 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 | |
| 14 | DiNP 28553-12-0, 68515-48-0 | Aucune | Non | Cat. 2B | Cat. 1C | Oui | Scenario D probable |
| 15 | DiDP 26761-40-0, 68515-49-1 | Aucune | Non | Cat. 2B | Cat. 1C | oui | Scenario D probable |
| 16 | p-tert butylphénol 98-54-4 | Aucune (proposition Repr 2 ; H361f en cours) | Non | Cat. 2A | Cat. 1C probable | oui | Pas de catégorisation possible |
| 17 | Bisphenol A Diglycidyl Ether 1675-54-3 | Eye Irrit. 2, H319; Skin Irrit. 2, H315; Skin Sens. 1, H317 | Non | Cat. 2B | Cat. 2 | oui | Scenario B/D probable |
| 18 | Chlorocrésol 59-50-7 | Acute Tox. 4 H312 Acute Tox. 4 H302 Eye Dam. 1 H318 Skin Sens. H317 Aquatic Acute 1 H400 | Non | Cat. 2B | Cat. 2 | oui ? | Scenario E probable |
| 19 | Quaternium 15 cis/ trans isomer 4080-31-3 | Aucune | Non | Non | Non | non | Scenario A |
| 20 | Quaternium 15 cis isomer 51229-78-8 | Aucune | Non | Non | Cat. 1C probable | non | Scenario D probable |

Avis de l'Anses
Saisine n° 2012-SA-0033

| # | Substance | Classification CLP | Conséquences 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 | |
| 21 | n-Hexane 110-54-3 | Flam. Liq. 2, H225 Repr. 2, H361f Asp. Tox. 1, H304 STOT RE 2 *, H373 Skin Irrit. 2, H315 STOT SE 3, H336 Aquatic Chronic 2, H411 | Non | Cat. 2B | Non | Oui | Scenario A |
| 22 | DEGME (Ether monométhylrique du diéthylène-glycol) 113-77-3 | Repr. 2 – H361d | Non | Cat. 2B | Non | Oui | Scenario A |
| 23 | Cybutryne 28159-98-0 | Non classée | Non | Cat. 2A | Cat. 2 | Oui | Scenario D |
| 24 | Toluene 108-88-3 | Flam. Liq. 2, H225 Repr. 2, H361d Asp. Tox. 1, H304 STOT RE 2 *, H373 Skin Irrit. 2, H315 STOT SE 3, H336 | Non | Non | Cat. 2 | Non | Scenario D |

Conclusions de l'étude de cas

Les catégories qui n'utilisent que la dose à laquelle apparaissent les effets néfastes comme critère discriminant ne permettent pas d'identifier comme perturbateurs endocriniens des substances qui peuvent être retenues sur la base des autres points critiques. Dans les propositions basées sur le poids de la preuve, l'analyse repose beaucoup sur un avis d'expert en fonction des données disponibles, et l'on peut noter des difficultés de catégoriser correctement les substances par rapport aux critères proposés. Néanmoins la prise en compte du poids de la preuve permet de s'affranchir de la problématique d'identification de la donnée pertinente devant être utilisée pour définir la LOAEL, de son ajustement ou pas en fonction du temps d'exposition, puisque la puissance de l'effet perturbateur endocrinien n'est alors pas comparée à un seuil.

L'utilisation de plusieurs catégories permet de graduer la réponse réglementaire.

Il apparaît important de noter les différences qui peuvent être rencontrées sur le nombre et la qualité des données disponibles en fonction des réglementations, des utilisations, des quantités produites et des données publiées dans la littérature.

En conséquence, dans toutes les situations, des études dédiées pour mieux détecter un effet et un mécanisme perturbateur endocrinien sont nécessaires et une évolution des requis réglementaires pourrait être nécessaire.

Dans les deux cas (manque d'effet néfaste observé dans une étude réglementaire de bonne qualité ou difficulté à définir le mode d'action perturbateur endocrinien), la proposition danoise d'identifier des perturbateurs endocriniens comme suspects (correspondant à la catégorie 2) et pour lesquels on pourra exiger des informations complémentaires apparaît pertinente.

5 PROPOSITION DE L'ANSES RELATIVE A LA FIXATION DE CRITERES POUR LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

5.1 Définition d'un perturbateur endocrinien

L'Anses a présenté aux différents collectifs d'experts les définitions proposées par l'OMS/ICPS qui sont les suivantes :

- Un perturbateur endocrinien est une substance ou un mélange exogène, altérant les fonctions de l'appareil endocrinien et induisant en conséquences des effets nocifs sur la santé d'un organisme intact, de ses descendants ou au sein de (sous-)populations.
- 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.

Certains experts ont indiqué au cours des débats que, pour un perturbateur endocrinien, la définition « Substance exogène ou mélange qui, interférant²¹ avec le système endocrinien, entraîne des effets néfastes pour la santé d'un organisme et/ou de sa descendance » leur semblait plus pertinente scientifiquement.

En l'état, l'Anses conclut que les définitions proposées par l'OMS/ICPS pour les perturbateurs endocriniens, citées ci-dessus, constituent un socle crédible pour les travaux réglementaires.

5.2 Proposition de critères

Compte tenu des points critiques cités dans le paragraphe 3.5, le choix de l'Anses s'est orienté vers une proposition regroupant les points suivants :

5.2.1 Proposition de critères scientifiques

- Combinaison de différentes catégories permettant d'envisager des réponses réglementaires graduées tout en proposant un cadre général pour mettre en place une stratégie réglementaire large,
- Inclusion des effets sur l'environnement,
- Nécessité d'identifier d'une part des effets néfastes sur l'animal et d'autre part d'éléments sur le mode d'action,
- Prise en compte des effets néfastes sur des animaux intacts uniquement. En revanche, le mécanisme d'action peut être identifié dans l'ensemble des modèles expérimentaux disponibles.
- Prise en compte des effets de perturbation endocrinienne lorsqu'ils interviennent en l'absence d'autre effet toxique, ou, s'il y a un autre effet toxique, que l'effet de perturbation endocrinienne apparaisse de façon non secondaire par rapport à l'effet toxique,
- Prise en compte du niveau de preuve des effets en privilégiant les essais *in vivo* par rapport aux essais *in vitro*,
- Pas d'exclusions des CMR 1A et 1B d'une possible identification PE,

²¹ Selon ces experts, la notion d'interférence doit être comprise comme interaction entre une substance et le système endocrinien, l'interaction pouvant se faire avec l'une ou plusieurs des étapes impliquées dans la régulation des hormones : synthèse, sécrétion, transport, biodisponibilité, liaison aux récepteurs, transduction, régulation.

- Restriction aux voies d'exposition pertinentes pour considérer un effet de perturbation endocrinienne avéré. Au cas par cas, des données toxicocinétiques complémentaires aux études disponibles pourront appuyer des données obtenues par des voies autres que les voies représentatives des expositions humaines et environnementales et permettre leur utilisation pour l'identification d'un effet PE avéré.

Il est à noter cependant que certains experts ont souhaité apporter des commentaires. Selon eux :

- un composé entraînant des effets autres que PE à des faibles doses et montrant des effets PE à la dose supérieure testée peut conduire au classement de cette substance comme un composé PE. En revanche, l'évaluation des risques sera réalisée sur l'effet critique apparaissant à la plus faible dose.
- tout type de voie d'exposition, y compris la voie sous-cutanée, peut néanmoins être utilisé dans la mesure où des facteurs de bioéquivalence peuvent être calculés permettant ainsi d'estimer des doses internes.

La proposition de l'Anses pour les critères scientifiques d'identification d'un perturbateur endocrinien applicables aux réglementations REACH, biocides et pesticides est basée sur celle des autorités danoises²² qui discrimine les substances perturbatrices endocriniennes en deux catégories, avérée et potentielle, cette deuxième catégorie étant elle-même divisée en deux sous-catégories :

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

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.

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 :

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

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

La définition des perturbateurs endocriniens **potentiels** repose sur celle proposée par l'OMS.

La catégorie 2 est divisée en 2 sous-catégories :

- la catégorie 2a pour les perturbateurs endocriniens suspectés ;

²² *Establishment of criteria for endocrine disruptors and options for regulation*, Danish Ministry of the Environment, Environmental Protection Agency, May 2011

- la catégorie 2b pour les substances possédant des indications de propriétés de perturbation endocrinienne.

▪ **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. Par exemple, lorsqu'il existe des limites dans la ou les étude(s) qui rendent les preuves moins convaincantes, la catégorie 2A peut être plus appropriée.

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 * :

- des effets néfastes sont observés *in vivo* et sont causés de manière présumée par un mode d'action de type perturbation endocrinienne ;
- un mode d'action de perturbation endocrinienne est observé *in vivo* et est présumé lié à des effets néfastes observés *in vivo* (par exemple par lecture croisée) ;
- un mode d'action de perturbation endocrinienne est identifié *in vitro* et 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).

* Certains experts ont souligné qu'il serait nécessaire de préciser que les substances pourraient être allouées à cette catégorie si l'une des conditions indiquées ci-dessus était remplie.

▪ **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 un organisme vivant.

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

5.2.2 Proposition de critères adaptés à l'évaluation réglementaire

L'Anses recommande que la cohérence des impacts réglementaires soit assurée pour une même substance, en dépit des différences entre les textes concernés (le règlement CE n°1107/2009 pour les pesticides d'une part, et les règlements REACH et biocides d'autre part). En effet, l'existence de critères de non approbation très stricts pour les substances phytopharmaceutiques ne doit pas conduire à l'exclusion de substances qui pourraient rester sur le marché pour d'autres usages, dans une logique bénéfique/risque. Une harmonisation des réglementations paraît ainsi souhaitable.

Dans la situation actuelle, l'Anses propose ainsi d'ajouter à la position danoise un critère réglementaire issu de la proposition commune des autorités du Royaume-Uni et de l'Allemagne, qui consiste en une limite applicable uniquement aux substances phytopharmaceutiques. Les substances présentant des effets néfastes de type perturbateur endocrinien, observés sur mammifères à dose inférieure à la dose de 10 mg/kg pc/jour, sont placées dans la catégorie 1 et ne peuvent donc pas être approuvées au titre du règlement. Cette valeur, établie pour faciliter la décision, est issue de la réglementation CLP (effet STOT RE 1, cf. tableau ci-dessous, issu du

règlement (CE) n°1272/2008, Point 3.9.2.9.6., Tableau 3.9.2.), dans laquelle elle s'applique aux études de 90 jours chez le mammifère. Pour les critères de perturbation endocrinienne, cette valeur s'appliquerait quelle que soit la durée de l'étude. Elle pourrait également s'appliquer aux oiseaux.

Valeurs indicatives destinées à faciliter la classification dans la catégorie 1

| Voie d'exposition | Unités | Valeurs indicatives (dose/concentration) |
|--|------------------------------|--|
| Orale (rat) | mg/kg de poids corporel/jour | C ≤ 10 |
| Cutanée (rat ou lapin) | mg/kg de poids corporel/jour | C ≤ 20 |
| Inhalation (rat) gaz | ppmV/6 h/jour | C ≤ 50 |
| Inhalation (rat) vapeur | mg/litre/6 h/jour | C ≤ 0,2 |
| Inhalation (rat) poussière/brouillard/fumées | mg/litre/6 h/jour | C ≤ 0,02 |

Cette limite d'effet pour les substances phytopharmaceutiques permet de faciliter la décision en limitant la place à l'interprétation d'expert, respectant en cela le principe inscrit dans le règlement (CE) n°1107/2009. En effet, pour une substance phytopharmaceutique identifiée comme ayant des effets de perturbation endocrinienne, la non approbation s'applique à moins de démontrer que l'exposition est négligeable. La caractérisation d'effets rapportés aux doses faibles permettraient d'exclure les substances ayant les effets de perturbation endocrinienne les plus préoccupants. Pour les substances dont les effets sont observés au-delà de cette dose, une évaluation de risque sera réalisée, à l'issue de laquelle il pourra être identifié si les risques sont acceptables ou inacceptables au sens du règlement (CE) n°1107/2009. Si les risques sont acceptables, cela pourrait conduire à une approbation de la substance, le cas échéant dans la catégorie des substances dont on envisage la substitution. Dans le cas contraire, cela conduirait à une non approbation. Les conséquences réglementaires pour les substances entrant dans cette catégorie seraient ainsi équivalentes à celles des substances dépendant des réglementations Biocides et REACH.

En ce qui concerne l'environnement, l'établissement des critères relatifs aux effets de perturbation endocrinienne doit être effectué sur la base de l'évaluation d'essais fondés sur des lignes directrices adoptées au niveau communautaire ou au niveau international. Or, les méthodologies pour identifier le caractère perturbateur endocrinien d'une substance pour les autres organismes non cibles sont moins développées et abouties que pour les mammifères. En effet, les essais actuellement disponibles ne sont pas toujours adaptés, notamment du fait de la multiplicité des espèces potentiellement impactées. Ces espèces allant des vertébrés aux invertébrés, les mécanismes endocriniens peuvent différer (cf Rapport de 2011 dont les éléments principaux sont cités dans l'avis de l'Anses n° 2011-SA-0237). En l'état actuel des connaissances, la limite d'effet ne peut donc pas être appliquée aux organismes de l'environnement.

Le règlement sur les produits phytopharmaceutiques offre toutefois la possibilité, pour les substances concernées, de demander des essais complémentaires (sur le mécanisme d'action, sur des espèces différentes...) avant approbation. Des travaux sont en cours de finalisation dans le cadre de l'OCDE au sein du groupe de travail EDTA qui propose une stratégie d'essais sur différents organismes vivants dans le cas d'une suspicion d'effets de perturbation endocrinienne. Ce groupe propose également des protocoles d'essais spécifiquement développés pour mettre en évidence des effets de perturbation endocrinienne sur des organismes non cibles tels que les invertébrés, les amphibiens et les poissons. Le document de l'OCDE sur la hiérarchisation des essais est mentionné dans le règlement (CE) n°1107/2009. Il pourra ainsi être utilisé, lors d'une suspicion d'effets de perturbation endocrinienne pour approfondir les connaissances sur les effets potentiels chez les organismes non cibles de l'environnement.

Par ailleurs, les objectifs de protection pour l'environnement visent les populations. Or, 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. De même, 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. Il serait ainsi nécessaire de pouvoir intégrer les données de terrain.

Ainsi, les termes de la proposition sont les suivants :

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

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.

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 :

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

Les substances actives phytopharmaceutiques dont les effets néfastes observés *in vivo* chez les mammifères et éventuellement chez les oiseaux sont causés de manière très plausible par un mode d'action de type perturbation endocrinienne après administration à des doses inférieures ou égales à 10 mg/kg pc/j, correspondant au (STOT-RE 1) du règlement (CE) n°1272/2008, sont placées dans la catégorie 1²³. Les substances phytopharmaceutiques placées dans cette catégorie ne pourront être approuvées dans le cadre du règlement (CE) n°1107/2009 (substances phytopharmaceutiques).

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

La définition des perturbateurs endocriniens **potentiels** repose sur celle proposée par l'OMS.

La catégorie 2 est divisée en 2 sous-catégories :

- la catégorie 2a pour les perturbateurs endocriniens suspectés ;
- la catégorie 2b pour les substances possédant des indications de propriétés de perturbation endocrinienne.

²³ Ajout issu de la proposition commune du Royaume-Uni et de l'Allemagne, ne s'appliquant qu'aux produits phytopharmaceutiques (Règlement (CE) n° 1107/2009) dans le cadre de la présente proposition.

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

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. Par exemple, lorsqu'il existe des limites dans la ou les étude(s) qui rendent les preuves moins convaincantes, la catégorie 2a peut être plus appropriée.

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 :

- des effets néfastes sont observés *in vivo* et sont causés de manière présumée par un mode d'action de type perturbation endocrinienne ;
- un mode d'action de perturbation endocrinienne est observé *in vivo* et est présumé lié à des effets néfastes observés *in vivo* (par exemple par lecture croisée) ;
- un mode d'action de perturbation endocrinienne est identifié *in vitro* et 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) ;
- les substances actives phytopharmaceutiques dont les effets néfastes observés *in vivo* chez les mammifères et éventuellement chez les oiseaux sont causés de manière très plausible par un mode d'action de type perturbation endocrinienne après administration à des doses supérieures à 10 mg/kg pc/j.

▪ **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 un organisme vivant.

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

5.3 Conséquences des critères adaptés à l'évaluation réglementaire proposés par l'Anses pour chacune des trois réglementations

5.3.1 Conséquences dans le cadre du règlement pour les substances phytosanitaires

Les conséquences réglementaires pour les substances phytosanitaires selon les critères fondés sur la proposition danoise avec addition d'un critère réglementaire par l'Anses sont présentées dans le tableau 4.

Tableau 4 : Conséquences dans le cadre du règlement pour les produits phytosanitaires

| Catégories | | Critères | Conséquence réglementaire |
|------------|---------------------------------------|--|---|
| 1 | Perturbateurs endocriniens avérés | <ul style="list-style-type: none"> - preuves évidentes d'effets PE <i>in vivo</i> à des doses inférieures ou égales à 10 mg/kg pc/j²⁴ en l'absence d'autres effets toxiques, ou conjointement mais non secondaires. - pas de doute sur la pertinence pour l'homme ou l'environnement à partir des informations disponibles sur le mécanisme | Substances actives non approuvées |
| 2 | Perturbateurs endocriniens potentiels | 2A : Perturbateurs endocriniens suspectés | Essais complémentaires Substance pouvant rentrer dans la catégorie des substances dont on envisage la substitution |
| | | 2B : substances avec des indications de perturbation endocrinienne | |

Les résultats de l'étude de cas portant sur les substances phytopharmaceutiques²⁵ et incluant les critères proposés par l'Anses, figurent dans le tableau 5 ci-dessous.

²⁴ Issus d'essais sur mammifères et éventuellement sur oiseaux

²⁵ Etude de cas présentée dans l'avis de l'Anses 2011-SA-0237 du 7 novembre 2011

Tableau 5 : Résultats de l'étude de cas pour les substances phytopharmaceutiques

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 danoise
- Catégorie 1 selon la proposition Anses
- Catégorie « oui » selon la proposition RU-All.
- Catégories 1A, 1B, 1C selon la proposition de CHEM Trust/WWF

| Substance | Ancienne classification | Nouvelle classification | Conséquences selon les différentes propositions sur la définition du caractère perturbateur endocrinien | | | | | |
|----------------------------------|--------------------------------------|--|---|-------------------|----------------|---------------------|------------|--|
| | | | Proposition RU-All. | Proposition Anses | 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. 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. 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. 2A | 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. 2A | Cat. 1 | Cat. 1A | Oui | Scénario C (évaluation de risque basée sur l'effet perturbateur endocrinien avec un facteur de sécurité approprié) |

Avis de l'Anses
Saisine n° 2012-SA-0033

| Substance | Ancienne classification | Nouvelle classification | Conséquences selon les différentes propositions sur la définition du caractère perturbateur endocrinien | | | | | |
|--|--|---|---|-------------------|----------------|---------------------|------------|--|
| | | | Proposition RU-All. | Proposition Anses | Proposition DK | Proposition des ONG | | Proposition des industriels (ECETOC) |
| | | | | | | Chem Trust /WWF | PAN-Europe | |
| 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. 1 | Cat. 1A | Oui | Scénario C (évaluation de risque basée sur des effets hormonaux avec un facteur de sécurité approprié) |
| Triflusaluron-méthyl CAS : 126535-15-7 | Xn, Carc. Cat. 3 R40 § | Cancérogénicité, Cat 2, H351 § | Non | Cat. 2A | 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. 2A | 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. 2B | Cat. 1B | Oui | Scénario D |
| Glyphosate CAS : 1071-83-6 | Xi, R41 * | Lésions oculaires graves, Cat 1, H318 * | Non | Non | Non | Non | Oui | Scénario E |

Avis de l'Anses
Saisine n° 2012-SA-0033

| Substance | Ancienne classification | Nouvelle classification | Conséquences selon les différentes propositions sur la définition du caractère perturbateur endocrinien | | | | | |
|---------------------------------|--|---|---|-------------------|----------------|---------------------|------------|--------------------------------------|
| | | | Proposition RU-All. | Proposition Anses | Proposition DK | Proposition des ONG | | Proposition des industriels (ECETOC) |
| | | | | | | Chem Trust /WWF | PAN-Europe | |
| 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. 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. 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

5.3.2 Conséquences pour les produits soumis à REACH

Pour les substances chimiques, les critères proposés par l'Anses sont ceux de la position danoise. Les conséquences réglementaires pour les produits soumis à REACH selon les critères fondés sur cette dernière sont présentées dans le tableau 6.

Tableau 6 : Conséquences pour les produits soumis à REACH

| Catégories | | Critères | Conséquence réglementaire |
|------------|---|---|---|
| 1 | Perturbateurs endocriniens avérés | <ul style="list-style-type: none"> - preuves évidentes d'effets PE <i>in vivo</i> - en l'absence d'autres effets toxiques, ou conjointement mais non secondaires - pas de doute sur la pertinence pour l'homme ou l'environnement à partir des informations disponibles sur le mécanisme | Substances pouvant être identifiées comme SVHC (article 57f) et donc pouvant être soumises à autorisation |
| 2 | Perturbateurs endocriniens potentiels | <p style="text-align: center;">2A : Perturbateurs endocriniens suspectés</p> <ul style="list-style-type: none"> - en l'absence d'autres effets toxiques, ou conjointement mais non secondaires. - effets néfastes <i>in vivo</i> avec un mode d'action PE présumé - mode d'action PE <i>in vivo</i> présumé lié aux effets néfastes <i>in vivo</i> - mode d'action PE <i>in vitro</i> associé à des données <i>in vivo</i> de toxicocinétique | Inscription au CoRAP : Substances soumises à évaluation sur demande de l'EM/l'ECHA (actuellement non automatique) |
| | substances avec des indications de perturbation endocrinienne | preuves <i>in vitro</i> / <i>in silico</i> | |

Si les substances identifiées comme perturbateur endocrinien avéré pourront être identifiées comme SVHC²⁶ et donc être candidates à l'autorisation, pour les perturbateurs endocriniens uniquement suspectés la seule prise en charge réglementaire possible est une inscription au CoRAP²⁷ à l'initiative d'un Etat Membre ou de l'ECHA²⁸ pour que cette substance soit évaluée.

²⁶ SVHC : Substance of Very High Concern, ce qui signifie substance très préoccupante.

²⁷ CoRAP : Community Rolling Action Plan ce qui signifie Plan glissant d'évaluation des substances (est triennal)

²⁸ ECHA : European CHemical Agency ce qui signifie Agence Européenne des produits chimiques.

5.3.3 Conséquences dans le cadre du règlement pour les produits biocides

Pour les produits biocides, les critères proposés par l'Anses sont ceux de la position danoise. Les conséquences réglementaires pour les produits biocides selon les critères fondés sur cette dernière sont présentées dans le tableau 7.

Tableau 7 : Conséquences dans le cadre du règlement pour les produits biocides

| Catégories | | Critères | Conséquence réglementaire |
|------------|---------------------------------------|---|--|
| 1 | Perturbateurs endocriniens avérés | <ul style="list-style-type: none"> - preuves évidentes d'effets PE <i>in vivo</i> en l'absence d'autres effets toxiques, ou conjointement mais non secondaires -- pas de doute sur la pertinence pour l'homme ou l'environnement à partir des informations disponibles sur le mécanisme | Non approbation mais dérogation suivant règles définies dans l'Art 5 (2) |
| 2 | Perturbateurs endocriniens potentiels | 2A : Perturbateurs endocriniens suspectés <ul style="list-style-type: none"> - en l'absence d'autres effets toxiques, ou conjointement mais non secondaires. - effets néfastes <i>in vivo</i> avec un mode d'action PE présumé - mode d'action PE <i>in vivo</i> présumé lié aux effets néfastes <i>in vivo</i> - mode d'action PE <i>in vitro</i> associé à des données <i>in vivo</i> de toxicocinétique | Essais complémentaires |
| | | 2B : substances avec des indications de perturbation endocrinienne <p style="text-align: center;">preuves <i>in vitro</i> / <i>in silico</i></p> | |

Les substances biocides ne sont pas approuvées si elles possèdent des propriétés perturbant le système endocrinien. Elles sont identifiées selon les critères décrits dans l'article 57 f du règlement REACH.

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

Un certain nombre d'incertitudes et de problématiques très complexes qui ne font pas actuellement l'objet de consensus subsistent au sein de la communauté scientifique sur les questions relatives à la perturbation endocrinienne. Le niveau de connaissances va toutefois en grandissant et les essais complémentaires qui pourront être demandés dans un cadre réglementaire contribueront à l'améliorer. Il est à noter que l'évaluation des risques est la démarche la plus pertinente scientifiquement pour estimer les effets sur la santé et l'environnement et qu'elle devrait être l'approche retenue préférentiellement dans les réglementations en regard de l'approche utilisant l'identification des dangers. A ce titre, une intégration plus poussée de cette démarche dans la réglementation relative aux produits phytopharmaceutiques pourrait être envisagée.

La proposition présentée dans la section 5 du présent avis est basée sur l'état actuel des connaissances scientifiques ainsi que sur les requis réglementaires en termes d'expérimentation, incluant des études complémentaires. Elle pourrait être révisée pour tenir compte de l'évolution du niveau des connaissances scientifiques, du développement de nouveaux essais notamment sur les organismes de l'environnement, et des requis réglementaires. Des méthodes alternatives *in vitro*, des outils de biologie moléculaire ou de modélisation pourraient venir compléter ou se substituer dans certains cas aux méthodes *in vivo*, et des actions de recherches dans ces champs s'avèrent nécessaires.

En l'état actuel des réglementations en vigueur, cette proposition permet :

- pour les substances phytopharmaceutiques de faciliter la décision et d'exclure les substances ayant les effets de perturbation endocrinienne les plus préoccupants ;
- pour les substances chimiques (REACH) de mettre en place des procédures d'identification des substances les plus préoccupantes (SVHC) ;
- pour les biocides, d'identifier les substances devant faire l'objet d'une exclusion, tout en respectant les règles définies dans l'Art 5 (2).

Marc MORTUREUX