

Définition en discussion des perturbateurs endocriniens au niveau de l'Union Européenne : conséquences réglementaires et économiques

Gérard PASCAL

Directeur scientifique honoraire, INRA

Expert en sécurité des aliments à l'OMS

Deux textes réglementaires à l'origine des discussions actuelles

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

RÈGLEMENT (UE) N° 528/2012 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL

du 22 mai 2012

concernant la mise à disposition sur le marché et l'utilisation des produits biocides
(Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)

Au titre de ces deux règlements,

- ▶ il existe des critères d'exclusion communs. **Ne sont pas approuvées:**
 - Les substances mutagènes classées 1A ou 1B*;
 - Les substances cancérogènes classées 1A ou 1B*;
 - Les substances toxiques pour la reproduction classées 1A ou 1B*;
 - Les substances ayant des propriétés (ou des effets) **perturbant le système endocrinien** pouvant être néfastes pour l'homme (à moins que l'exposition... pour les pesticides) ou qui sont désignées en tant que substances possédant des propriétés perturbant le système endocrinien.
- ▶ * règlement (CE) n° 1272/2008

Une Approche Nouvelle

- ▶ Dans ces deux domaines (produits de protection des plantes et biocides), une gestion sur la seule base de l'identification des dangers. On ne se préoccupe pas du niveau d'exposition: **seule la dose zéro est sans risque**

L'ÉVALUATION TOXICOLOGIQUE DU RISQUE

UNE DISTINCTION FONDAMENTALE

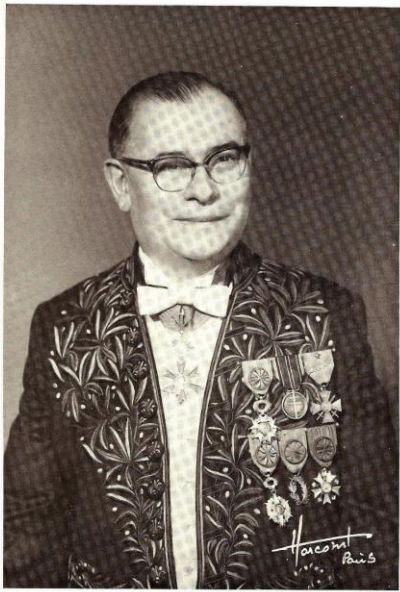
- Le **danger** est un agent chimique, physique, biologique ou une substance qui a le potentiel de causer un effet néfaste avéré sur la santé.
- Le **risque** est la probabilité que les conséquences néfastes se matérialisent effectivement. Le risque n'est pas un danger, il en est la conséquence s'il y a **exposition** au danger (par exemple dans le cas de l'aliment, la consommation d'une denrée contaminée).
- Les facteurs de risques sont des éléments qui peuvent augmenter ou diminuer la probabilité de survenance d'un accident ou la gravité d'un événement (exemple le cas du fumeur vis-à-vis du cancer du poumon). Les facteurs de risques complètent l'équation : $\text{risque} = \text{danger} \times \text{exposition}$
- La notion d'**exposition** introduit d'autres paramètres majeurs : la dose et ses effets, la durée et la fenêtre d'exposition.

L'APPROCHE CLASSIQUE

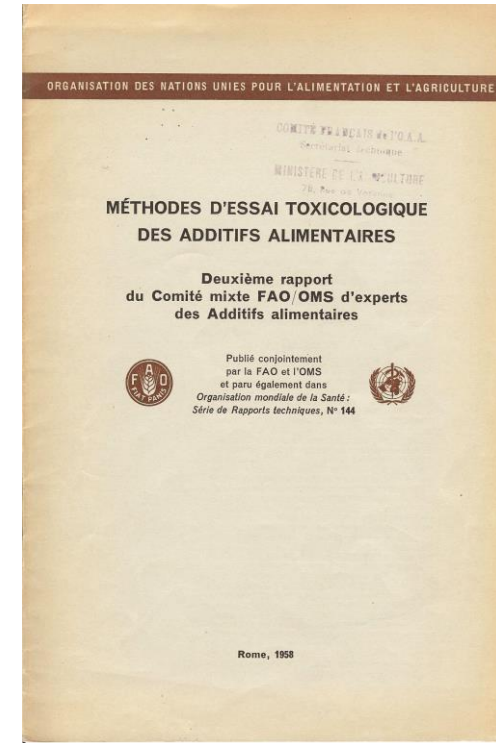
L'ÉVALUATION DU RISQUE EN TOXICOLOGIE: 4 ÉTAPES

1. Identification des dangers → observation des effets toxiques selon les doses administrées
2. Caractérisation des dangers → détermination d'une VTR (valeur toxicologique de référence) : DJA (dose journalière admissible)/DJT (dose journalière tolérable), ou BMD (BenchMarkdose)
3. Évaluation de l'exposition → plusieurs méthodes de calcul
4. Caractérisation du risque → comparaison Exposition vs DJA/T

http://www.sftox.com/congres/sft2007/conf/SFT2007_D_Parent_Massin.pdf



Joint FAO-WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA)



La Dose journalière Admissible (DJA) est obtenue en appliquant à la dose sans effet chez l'animal, « un coefficient de sécurité de l'ordre de 100, qui est la marge de sécurité recommandée par le Comité dans son 2^{ème} rapport » « Mais il serait déraisonnable d'appliquer ce coefficient de façon trop stricte »:

$$\text{DJA (mg/kg p.c./j)} = \frac{\text{dose sans effet chez l'animal}}{100}$$

Paracelse

né en Suisse en 1493
mort à Salzbourg en 1541

Médecin, chimiste
Astrologue
Philosophe

C'est la dose qui fait
le poison



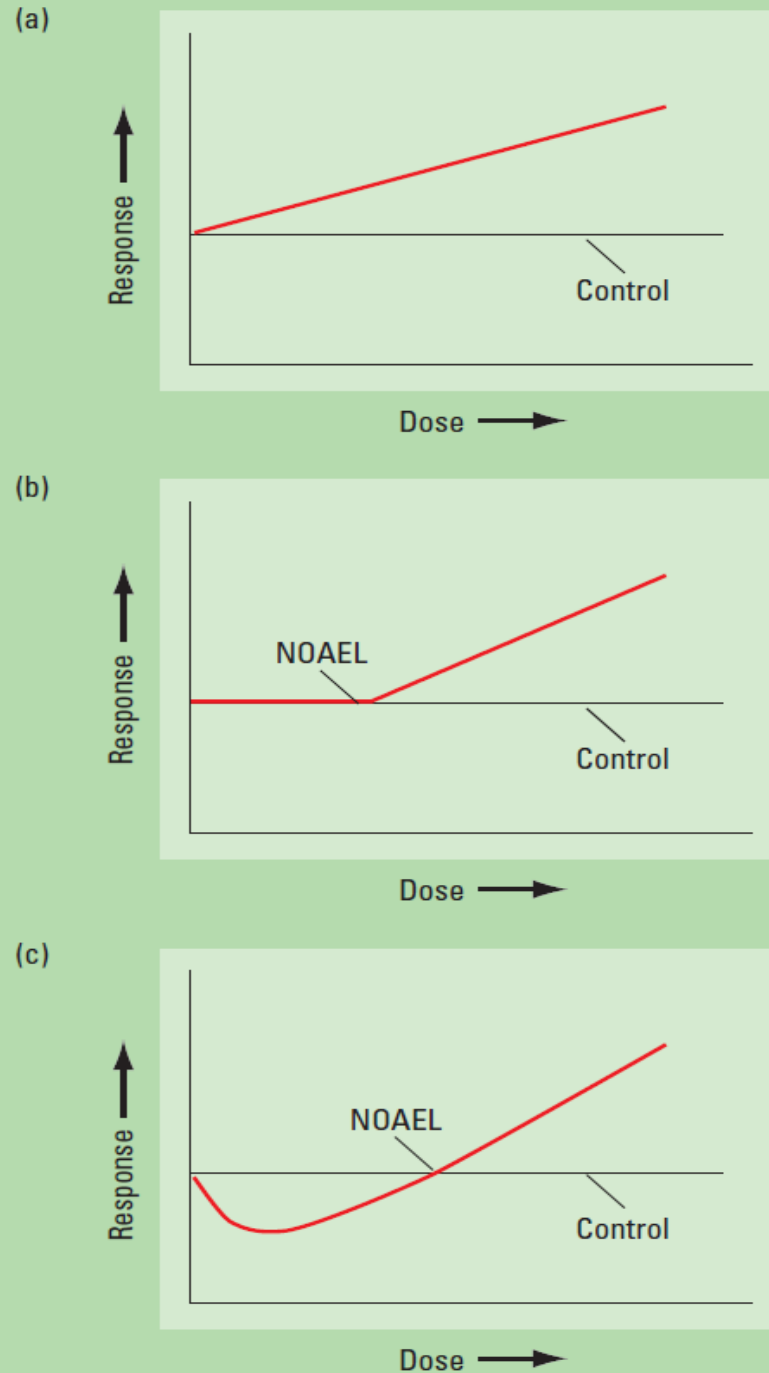
The Scientist

Challenging Dose-Response Dogma

The central pillar upon which toxicological assessments are built is the dose-response relationship.

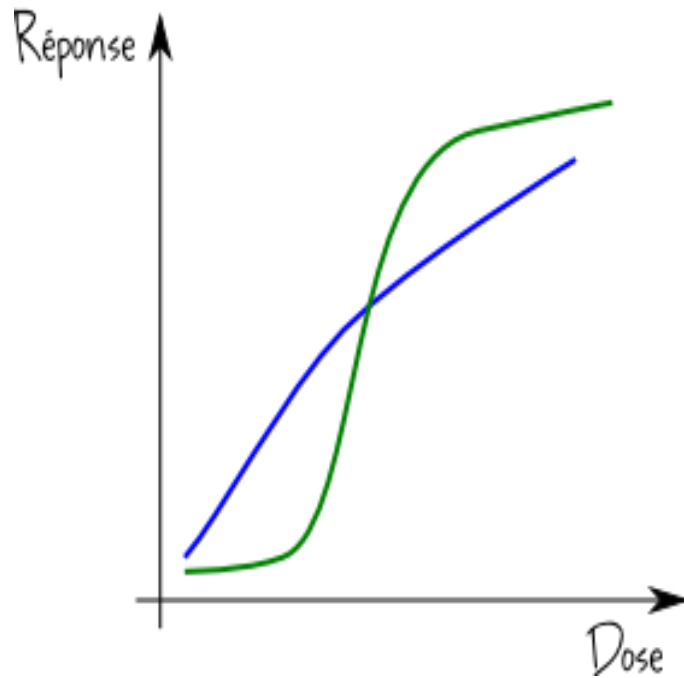
By **Edward Calabrese**

(edwardc@schoolph.umass.edu) | February 14, 2005

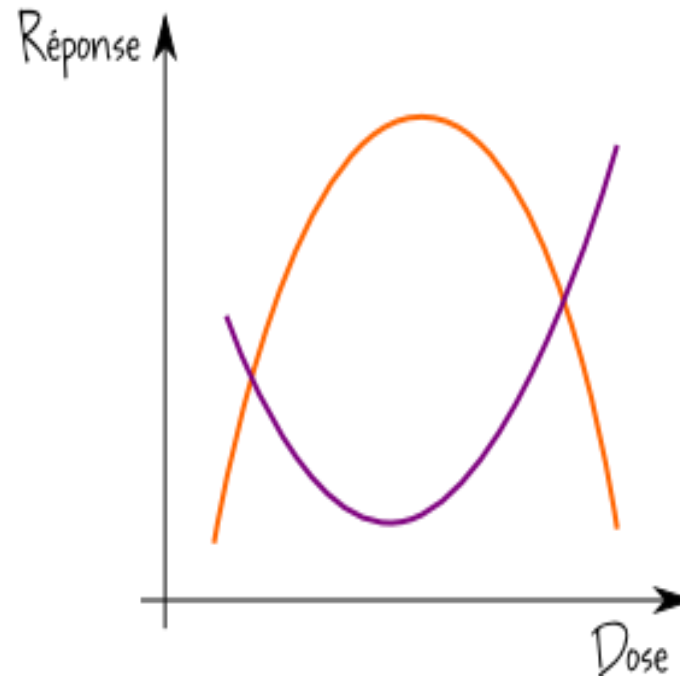


DES COURBES NON-MONOTONES QUI INQUIÈTENT

Courbes monotones



Courbes non-monotones



PERTURBATEURS ENDOCRINIENS : UN POINT DE DÉPART; LES DÉFINITIONS DE L'OMS



Organisation
mondiale de la Santé

2002

« Un perturbateur endocrinien (PE) est une substance exogène ou un mélange qui altère les fonctions du système endocrinien et en conséquence induit des effets nocifs sur la santé d'un organisme intact, sa progéniture ou des sous populations... ».

« Un perturbateur endocrinien **potentiel** est une substance exogène ou un mélange qui possède des propriétés qui pourraient conduire à une perturbation endocrinienne....

Une date limite dans les règlements pour des propositions de la Commission: décembre 2013

- ▶ Des initiatives dès 2010:
 - ▶ Un groupe d'experts à la DG « Environnement » en 2010;
 - ▶ Le rapport de A.Kortenkamp en 2012;
- ▶ Puis à la demande d'autres structures européennes:
 - ▶ Avis de l'EFSA en février 2013;
 - ▶ Rapport du JRC également en 2013;
 - ▶ Avis du CS sur la sécurité des consommateurs de la Commission en 2014.

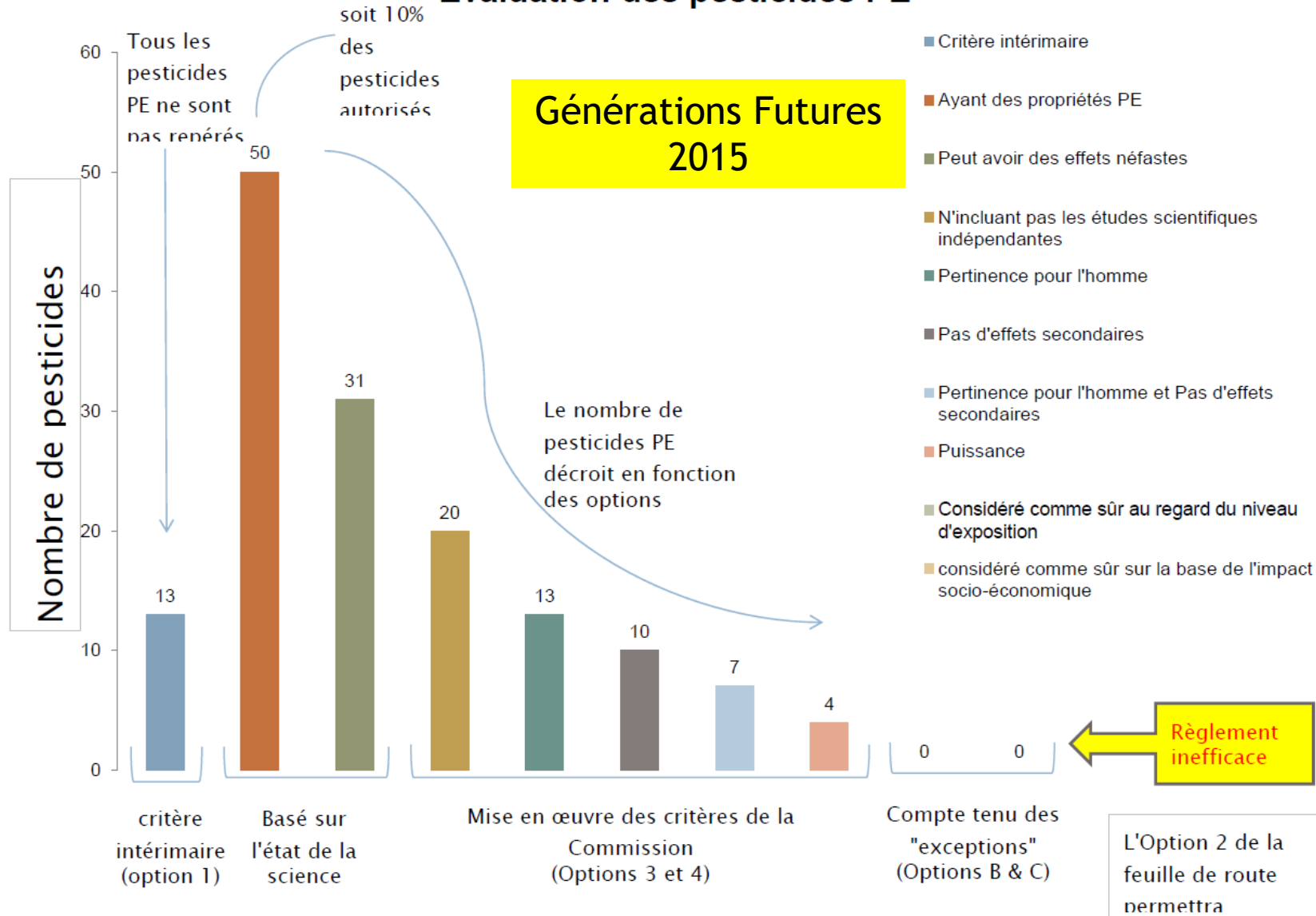
Ceci signifie que la date de décembre 2013 n'a pas pu être tenue: en conséquence la Commission a été condamnée par la cour Européenne de justice en décembre 2015.

Devant ces difficultés, la Commission a publié en juin 2014, une « feuille de route » qui propose des options pour l'adoption de critères permettant de caractériser les PE

- ▶ Option 1: repose sur un arbre de décision basé sur les critères provisoires (reprotoxicité, mutagénicité, cancérogénicité, effets perturbateurs endocriniens néfastes pour l'homme) des règlements pesticides et biocides;
- ▶ Option 2: basée sur la définition de l'OMS. Le PE doit répondre à des conditions strictes attestant de sa capacité à manifester un effet néfaste pour l'homme ou l'environnement selon un mécanisme endocrine-dépendant;
- ▶ Option 3: basée sur la définition de l'OMS, identique à l'option 2, mais ajoute aux PE avérés deux catégories de substances, des PE **suspectés** et des **substances actives au plan endocrinien**, en précisant les critères de classification dans ces deux catégories additionnelles;
- ▶ Option 4: basée sur la définition de l'OMS, plus restrictive que les options 2 et 3, elle repose non seulement sur l'identification du danger, mais inclut des éléments de caractérisation de ce danger (prise en compte de l'exposition).

Evaluation des pesticides PE

Générations Futures
2015



ANALYSE D'IMPACT (CE - 2015)

Santé humaine et des mammifères sauvages	Catégorisation selon le choix des options 2, 3 ou 4, des substances classées comme PE selon l'option 1								
	Option 1	Option 2		Option 3				Option 4	
	PE	PE	Non classée	Cat I	Cat II	Cat III	Non classée	PE	Non classée
Produits de protection des plantes*	50	10	40	10	29	1	10	8	42
Biocides**	16	3	13	3	11	0	2	2	14
Substances diverses***	89	16	73	16	71	-	2	12	77

*348 substances de protection des plantes prises en compte dans l'étude d'impact ;

** 96 substances biocides prises en compte ;

*** 186 substances chimiques, cosmétiques, dispositifs médicaux, eaux, prises en compte.

FRANCE: POSITION DE L'ANSES SUR LA QUESTION DES PE

Dans son dernier avis de juillet 2016, l'Anses recommande :

- de retenir la définition et les critères d'identification PE de l'option 3 qui figure dans la feuille de route de la Commission, publiée en juin 2014. Cette feuille de route proposait 4 options possibles pour la définition des critères des PE.
- de distinguer les PE en trois catégories : PE « avérés », PE « présumés » et PE « suspectés ». Le système hormonal dispose en effet de mécanismes de régulation qui permettent à l'organisme de corriger certaines modifications hormonales. Le terme de perturbateurs endocriniens ne concerne que les substances entraînant un effet nocif ou une pathologie pour l'organisme humain.

Sur la définition des PE par la Commission Européenne, l'Anses se montre « peu convaincue », car selon elle cette définition aboutira à identifier très peu de substances PE et par conséquent ne permettra pas d'interdire certains produits potentiellement PE.



Où en sommes-nous?



EUROPEAN
COMMISSION

Brussels, **XXX**
SANTE-2016-12020-REV 4
C(2016) 3751 projet

- Texte adopté par
les EM le 4 juillet
2017,
- Rejeté par le PE le
4 octobre 2017

DRAFT

COMMISSION REGULATION (EU) .../...

of **XXX**

**amending Annex II to Regulation (EC) 1107/2009 by setting out scientific criteria for the
determination of endocrine disrupting properties**

(Text with EEA relevance)

Les pesticides serviront de « modèle » pour les biocides, les produits chimiques (REACH), les cosmétiques, les eaux...

**EN GUISE DE CONCLUSION TRÈS PROVISOIRE ET TRÈS
PERSONNELLE**

LES PE, UNE OCCASION POUR CERTAINES ORGANISATIONS ET DES MÉDIAS DE TENTER DE SE « DÉBARRASSER » DES PRODUITS CHIMIQUES DE SYNTHÈSE

« Les PE comme le BPA, les phtalates, les pesticides, les PCB, miment ou bloquent les hormones naturelles entravant leur fonctionnement », Futura-Science, 30 septembre 2015;

« En mimant les œstrogènes, les pesticides activent le récepteur du noyau des cellules sexuelles au niveau du sein, de l'utérus et du cerveau », 60 millions de consommateurs, Hors série n°179, juillet-août 2015;

« Les pesticides sont des perturbateurs endocriniens... », site de l'Association Santé-Environnement-France – ASEF, <http://www.asef-asso.fr/mon-jardin/nos-syntheses/2124-l-usage-de-pesticides-queles-consequences-pour-la-sante>,

UNE TENTATIVE DE NOUVELLE APPROCHE DE LA PART DES ONG ET ASSOCIATIONS

Tous les pesticides sont des PE



Ils répondent à une courbe dose/réponse non monotone



Ce n'est donc pas la dose qui fait le poison

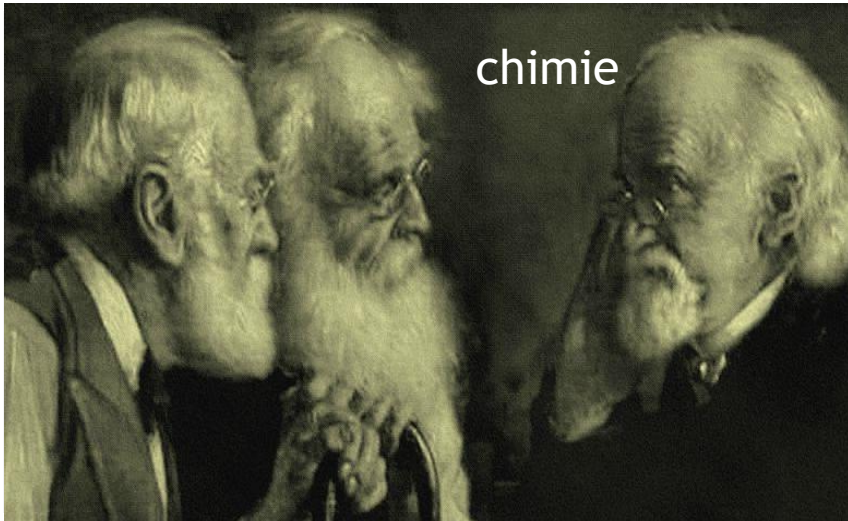


Seule la dose zéro est sans effet selon le principe de
précaution



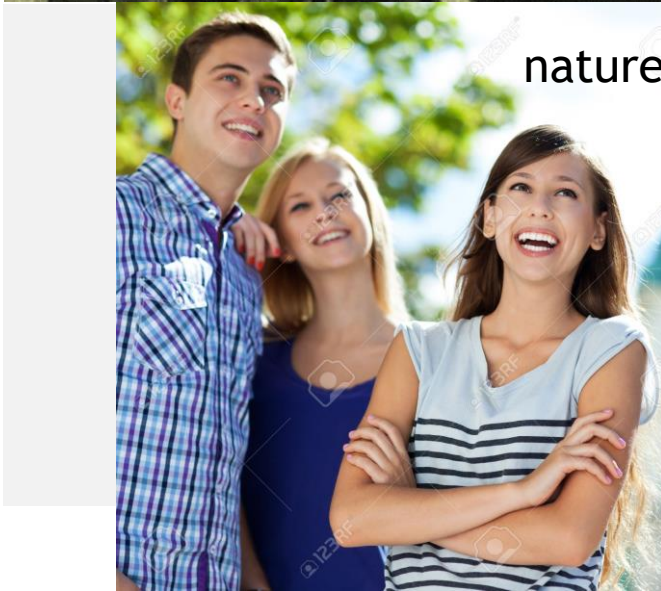
On ne peut autoriser la substance si elle présente un danger:
on n'évoque plus le risque

UN DISCOURS QUI SE VOUDRAIT DOMINANT



chimie

La toxicologie de grand papa
est morte, vive la « nouvelle
toxicologie » !



nature

Ne vous laissez pas abuser!