

Sénat

Vendredi 26 avril 2013

Perturbateurs endocriniens : à la reconquête de la santé publique

Une conférence du Pr. Kortenkamp

CONTACTS PRESSE

Réseau Environnement Santé

:

Yannick Vicaire / 06 08 75 50 15

André Cicoella / 06 35 57 16 82

Générations Futures

:

François Veillerette / 06 81 64 65 58

Nous sommes à la croisée des chemins en ce qui concerne les Perturbateurs Endocriniens. Les parlementaires français ont voté à l'unanimité l'interdiction du bisphénol A dans les contenants alimentaires. Le Parlement Européen vient d'adopter, à une très large majorité, le rapport Westlund et, fait notoire, la délégation française a voté ce rapport à l'unanimité. Le fait est assez rare pour être souligné. Ces votes témoignent d'une véritable prise de conscience des responsables politiques français.

Une dynamique est donc enclenchée en Europe aujourd'hui et la France se retrouve aux avant-postes de ce mouvement. Une occasion est offerte pour aller plus avant encore dans la décision politique avec la Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens (SNPE) qui doit être présentée par le gouvernement à la mi-juin.

Le Professeur Kortenkamp fait partie des scientifiques qui, non seulement ont produit des connaissances sur l'action des PE, mais ont aussi contribué à éclairer les choix politiques en produisant des rapports de synthèse et des propositions à la demande de la Commission Européenne. Nul doute que sa conférence n'aide les différents acteurs impliqués à élaborer une SNPE à la hauteur des enjeux.

Les enjeux, c'est protéger la santé de l'homme en s'attaquant à l'épidémie de maladies chroniques qui progresse en France, mais aussi de plus en plus dans le monde et dont l'origine découle en partie de cette contamination chimique. C'est aussi de protéger la santé de l'écosystème, car il ne faudrait pas oublier que l'homme fait aussi partie de cet écosystème et que sa survie en dépend !



André Cicoella
Président du Réseau Environnement Santé

L'action sur les pesticides perturbateurs endocriniens : un enjeu pour les pesticides et au-delà.

On le sait, les pesticides sont présents dans tous les secteurs de notre environnement. Ce qu'on sait moins c'est que les pesticides perturbateurs endocriniens, que certaines études estiment à plus de 120, sont tout particulièrement présents et que nous y sommes exposés de manière quotidienne et importante : dans les aliments que nous mangeons, dans les boissons que nous buvons, dans l'eau en bouteille ou du robinet mais aussi dans les sodas courants, dans l'air que nous respirons, que ce soit dans nos maisons ou à l'extérieur.

Parallèlement, des études scientifiques s'accumulent qui montrent des risques accrus de développer des problèmes de fertilité pour les personnes exposées à des pesticides ou des problèmes de développement pour le fœtus dont la mère a été exposée durant la grossesse. Certains cancers, peuvent aussi avoir leur cause dans une exposition prénatale à des pesticides. Des problèmes de développement cognitifs ou des syndromes de type autistiques peuvent aussi s'expliquer par l'exposition prénatale à des pesticides. Dans tous ces cas, c'est d'avantage la période d'exposition qui engendre le risque pour l'enfant à naître que la dose à laquelle l'exposition a lieu. Cette particularité, comme l'effet des mélanges de pesticides PE ou les effets de synergie, est la marque du nouveau paradigme des Perturbateurs Endocriniens.

Face à cette exposition importante et à ces menaces sanitaires, le changement doit se mettre en œuvre sans tarder. La nouvelle législation européenne sur les pesticides a montré le chemin, avec l'adoption d'un critère d'exclusion pour certains pesticides PE. Mais rien n'est gagné car la définition des pesticides PE qui devront in fine être exclu fait l'objet d'une bataille sans merci en Comité d'experts où les groupes d'intérêt industriels espèrent bien faire valoir leur point de vue qui consiste à exiger un niveau de preuves très élevé... afin de retirer le minimum de pesticides PE du marché. Les ONG, elles, demandent qu'une approche basée sur la précaution soit mise en œuvre, afin de mieux protéger la santé publique. Du résultat de ce choix des critères d'exclusion pour les pesticides PE dépendra la future sécurité de ces produits spécifiquement, mais aussi de bien d'autres substances car les autres législations sur les biocides, REACH... devront demain avoir une approche harmonisée sur la question des PE. L'enjeu d'une définition vraiment protectrice des pesticides PE est donc d'une importance extrême pour demain, et la France doit peser de tout son poids dans ce dossier si elle veut être à la hauteur des ambitions qu'elle affiche dans ce dossier !



François Veillerette
Porte-parole de Générations Futures

INTRODUCTION

Sous le parrainage de Mmes Chantal Jouanno et Leila Aïchi, Sénatrices de Paris, le Réseau Environnement Santé et Générations Futures ont le plaisir de vous convier à la conférence « Perturbateurs endocriniens : à la reconquête de la santé publique ». Une conférence du Pr Andreas Kortenkamp, coordinateur des rapports pour la Commission européenne « Etat de l'art de l'évaluation des perturbateurs endocriniens » et « Etat de l'art sur la toxicité des mélanges de substances chimiques ».

Cette conférence s'inscrit dans un double contexte français et européen : d'une part, la Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens qui doit être élaborée d'ici la fin du mois de juin par le gouvernement français ; d'autre part, la mise en œuvre par la Commission européenne d'une stratégie communautaire horizontale de réglementation des perturbateurs endocriniens.

PROGRAMME

14h - 14h15 / Accueil

14h15 / Introduction de Chantal Jouanno, Sénatrice de Paris

14h30 / André Cicoella, Président du RES - Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens : enjeux pour la santé publique et l'environnement

14h45 / François Veillerette, Porte-parole de Générations Futures - Réduire l'exposition aux pesticides perturbateurs endocriniens : une nécessité

15h - 16h30 / Pr Andreas Kortenkamp, Université de Brunel (GB) : Retour sur l'état des connaissances scientifiques sur les perturbateurs endocriniens et les substances chimiques en mélange - Recommandations pour l'action réglementaire européenne (traduction consécutive par le Dr. Olwenn Martin)

16h30 - 17h15 / Echanges avec la salle

17h15 / Allocution de clôture

ANDREAS KORTENKAMP



Andreas Kortenkamp est professeur de toxicologie humaine à l'Institut de l'Environnement, de l'Université de Brunel. Ses domaines de recherche couvrent les polluants environnementaux et leurs effets combinés sur les maladies du système endocrinien. Dans de nombreuses publications, il a étudié les effets des mélanges de substances chimiques, appelé aussi effet cocktail, qui peuvent perturber l'action des hormones.

Le Professeur Kortenkamp a siégé au Comité national de recherche américain dans la cadre de la consultation sur l'évaluation des risques cumulatifs des phtalates, et est actuellement membre du Comité consultatif américain sur la santé du consommateur sur l'évaluation des phtalates.

Il a réalisé le rapport « Etat de l'art sur la toxicité des mélanges de substances chimiques » pour la Commission européenne, DG Environnement. En 2012, il a rendu un rapport « Etat de l'art de l'évaluation des perturbateurs endocriniens » pour la Commission européenne. Il a participé aux travaux du Programme des Nations Unies pour l'environnement et de l'Organisation Mondiale de la Santé pour évaluer l'état de la science de la perturbation endocrinienne en 2012.

Il a obtenu en 1989 son doctorat de l'Université de Brême, en Allemagne. En 2001, il commence sa carrière universitaire à la Faculté de Pharmacie de l'Université de Londres. En Juillet 2011, il rejoint l'Université Brunel à Londres.

OLWENN MARTIN

Après des études de Chimie complétées Outremanche, en Grande Bretagne où elle est toujours installée, Olwenn Martin poursuit une maîtrise en science de l'environnement suivi d'un doctorat obtenu à Imperial College London et traitant de la présence de perturbateurs endocriniens dans les eaux usées. Elle reste dans le Centre for Environmental Policy d'Imperial College London où elle participe à plusieurs projets sur la pollution aquatique puis rejoint l'équipe de Professeur Andreas Kortenkamp début 2010 pour poursuivre des recherches sur les perturbateurs endocriniens et les effets cocktails.



L'Appel de Prague a été rédigé en 2005 par plus d'une centaine de scientifiques dont Andreas Kortenkamp et André Cicoella. Il présente une synthèse des connaissances et des propositions de recherche sur la question des perturbateurs endocriniens.

L'essentiel de l'Appel est dans cette phrase :

« Au vu de l'ampleur des risques associés aux perturbateurs endocriniens, nous croyons fermement que les incertitudes scientifiques ne devraient pas retarder la mise en oeuvre du principe de précaution visant à réduire les expositions aux risques des perturbateurs endocriniens ».

En voici un résumé :

- De sérieuses craintes émergent concernant le niveau élevé de troubles de la reproduction chez les garçons et jeunes gens européens ainsi que l'augmentation des cancers touchant les organes reproducteurs, sein et testicules.

Le mode de vie, le régime alimentaire et les facteurs environnementaux jouent un rôle dans les différences qui peuvent être observées régionalement en ce qui concerne ces troubles et leur évolution dans le temps.

- L'action hormonale joue un rôle important comme cause ou au cours de l'évolution des troubles évoqués ci-dessus. Par conséquent, il est probable que l'exposition aux perturbateurs endocriniens puisse être incriminée, même si le lien de cause à effet chez l'homme est beaucoup plus difficile à établir.

- On peut déplorer un sérieux manque de connaissances concernant les effets des perturbateurs endocriniens sur d'autres maladies graves telles que l'obésité, les troubles neurologiques, le stress...

- Le lien de causalité est bien établi entre les effets nocifs pour la faune et la flore et l'exposition aux perturbateurs endocriniens. Dans un certain nombre de cas, il est probable que la sévérité des effets puisse avoir un impact au niveau des populations et pas seulement au niveau individuel. La faune et la flore fournissent des signaux précurseurs des effets produits par les perturbateurs endocriniens avant qu'ils ne soient observés chez l'être humain.

- La faune et la flore représentent un enjeu de protection à part entière. Les effets des perturbateurs endocriniens observés en laboratoire indiquent que ces substances peuvent constituer une réelle menace pour la biodiversité à l'instar des composés organostanneux et des autres composés présents utilisés sur les coques de bateaux.

- Les Européens sont exposés à de faibles niveaux à un grand nombre de perturbateurs endocriniens lesquels peuvent interagir. Un grand nombre de ces substances chimiques, synthétiques ou

naturelles se retrouvent dans les tissus humains et dans le lait maternel. Les humains sont exposés à ces substances très tôt, au moment où l'organisme se développe le plus et est particulièrement sensible.

- Les mécanismes existants d'évaluation et de prévention des effets des substances chimiques sont inadaptés aux perturbateurs endocriniens. Les tests ne prennent pas en compte les effets d'expositions simultanées à de nombreuses substances chimiques et sous-estiment les risques qui y sont liés.
- Le protocole actuel de mesure du niveau de sûreté est basé sur les effets reproducteurs et par conséquent ne prend pas en compte les effets délétères des perturbateurs endocriniens sur les autres tissus. De nouvelles batteries de tests doivent être développées pour résoudre ce problème.
- Au vu de l'ampleur des risques associés aux perturbateurs endocriniens, nous croyons fermement que les incertitudes scientifiques ne devraient pas retarder la mise en oeuvre du principe de précaution visant à réduire les expositions aux risques des perturbateurs endocriniens.
- Le défi posé par les perturbateurs endocriniens requiert un engagement sur le long terme de veille et de recherche afin de mieux caractériser les expositions des êtres humains comme de la faune et flore, ainsi que leurs mécanismes d'action et d'interaction. Cet élan permettrait une meilleure protection de la santé des citoyens européens et de leur environnement.

Lire l'Appel de Prague dans son intégralité :

<http://reseau-environnement-sante.fr/wp-content/uploads/2010/05/prague.pdf>



ETAT DE L'ART DE L'EVALUATION DES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS (EXTRAITS)

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

DATE : 23.12.2011

Traduction non-officielle : Réseau Environnement Santé

7. RECOMMANDATIONS

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

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

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

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

7.2.1. CRITERES DE DECISION

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

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

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

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

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

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

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

7.2.2. ARBRES DE DECISION

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

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

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

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

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

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

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

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

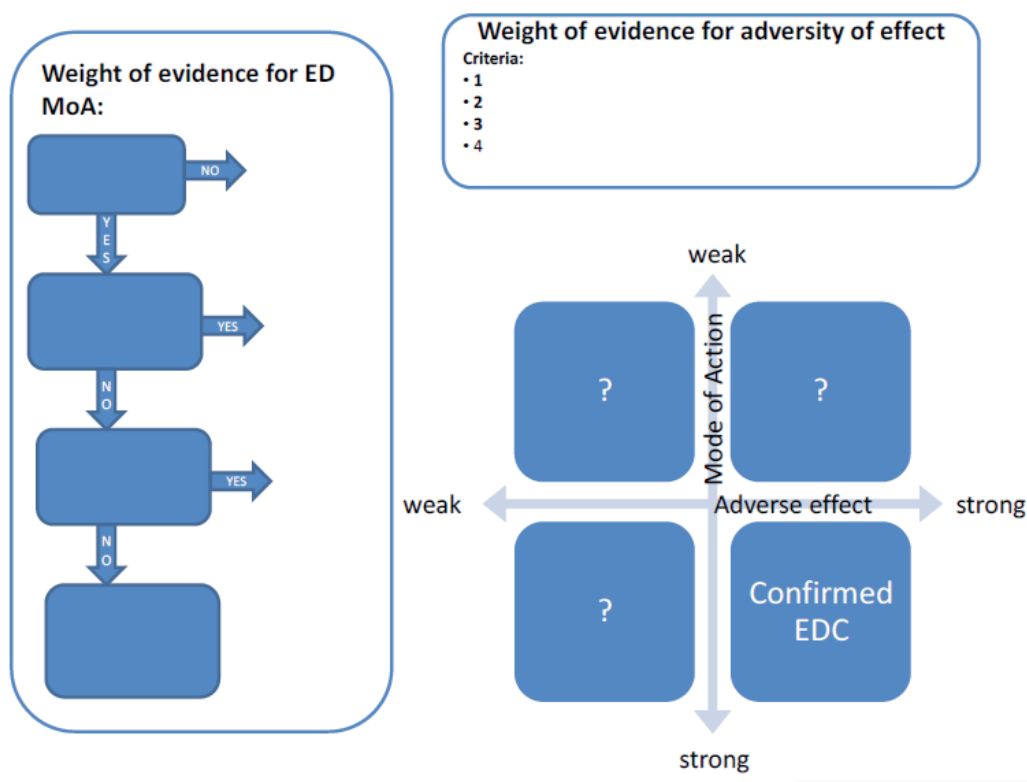


Figure 4 : Évaluation des preuves de nocivité et du mode d'action à la première étape de l'arbre de décision proposé.

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

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

Étape 3 : Evaluation toxicologique

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

Étape 4: Décision finale, classification et catégorisation

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

7.2.4.2. Les perturbateurs endocriniens intégrés dans le classement CMR

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

7.3. RECOMMANDATIONS

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

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

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

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

8. BESOINS EN RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT

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

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

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

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

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

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

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

8.2. CONCEPTION DES ESSAIS

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

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

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

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

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

8.3. EPIDEMIOLOGIE HUMAINE

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

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

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

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



AUTEURS : Andreas Kortenkamp, Michael Faust and Thomas Backhaus

DATE : 23.12.2009

Traduction non-officielle : Réseau Environnement Santé

4. RECOMMANDATIONS

LIGNES DIRECTRICES EUROPEENNES POUR L'EVALUATION DES MELANGES DE SUBSTANCES CHIMIQUES

La recherche scientifique a démontré à maintes reprises que les effets des mélanges sont considérablement plus prononcés que l'effet de chaque composant individuellement et que la pollution de l'environnement est due aux mélanges et non aux substances prises isolément. Cela souligne clairement la nécessité de considérations réglementaires spécifiques aux problèmes des mélanges de substances chimiques dans l'environnement. À cette fin, l'application de lignes directrices pour l'évaluation des mélanges de substances chimiques, qui ne sont pas disponibles aujourd'hui, se révéleront très utiles dans toute l'Union européenne.

Les directives actuelles concernant les mélanges chimiques, comme par exemple celles émises par EPA américaine ou les lignes directrices récemment suggérées par l'OMS, sont limitées à l'évaluation des risques potentiels pour la santé humaine de l'exposition aux mélanges chimiques. En revanche, le système réglementaire européen considère que la protection de l'environnement est toute aussi importante. Une future ligne directrice européenne pour l'évaluation des mélanges de substances chimiques devrait donc aller au-delà des approches réglementaires actuellement existantes et devrait étendre son champ d'application à la protection de la structure et de la fonction des écosystèmes contre les effets néfastes des mélanges chimiques.

L'examen de l'état des connaissances scientifiques montre de fortes similitudes entre les résultats issus de la toxicologie humaine et de l'écotoxicologie. Par conséquent, une future ligne directrice européenne pourrait être construite autour d'un noyau commun composé d'outils intégratifs, de méthodologies et d'approches qui se ramifient vers la prise en compte spécifique de questions sectorielles, de paramètres et de compartiments environnementaux spécifiques. Les lignes directrices portant sur l'évaluation des mélanges chimiques intégrant les effets sur la santé humaine et l'intégrité des écosystèmes sont une nouveauté, et l'UE est particulièrement bien placée pour devenir leader mondial dans ce domaine.

RENFORCER LE MANDAT LEGAL POUR L'EVALUATION DES RISQUES LIES AUX MELANGES DANS L'UNION EUROPEENNE

L'analyse de l'état des connaissances scientifiques sur la toxicologie des mélanges (Partie 1) du présent rapport montre qu'il existe un besoin de savoir-faire pour évaluer les risques pouvant résulter de l'exposition combinée des humains et de l'environnement à de multiples substances chimiques. La question de savoir comment ces connaissances scientifiques pourraient être traduites en approches réglementaires appropriées n'est cependant pas sans importance.

L'élaboration de procédures et de méthodologies appropriées, qui soient adéquates dans un contexte légal particulier, peut nécessiter des efforts supplémentaires considérables. Comme détaillé dans la partie 4 de la présente étude, l'EPA américaine, par exemple, a passé de nombreuses années à élaborer ses lignes directrices pour l'évaluation des risques sanitaires liés aux mélanges de substances chimiques. Cela n'aurait pas été le cas sans un mandat légal explicite exigeant que l'agence le fasse. En Europe, depuis 2006, l'EFSA a travaillé sur une méthodologie d'évaluation des risques cumulatifs qui pourraient résulter de l'exposition humaine à des combinaisons de résidus de pesticides, profitant de travaux précédemment réalisés par les États-Unis. Plusieurs résidus de pesticides dans les aliments ont fait l'objet de préoccupations et de débats durant de nombreuses années avant cela, mais le développement ciblé de méthodes d'évaluation des risques à des fins réglementaires n'a débuté qu'après une incitation légale claire du Parlement Européen en 2005 concernant la réglementation des résidus de pesticides. La leçon à tirer de ces événements est que des mandats clairs et cohérents sont nécessaires pour prendre en compte la toxicité des mélanges dans les nombreux textes législatifs qui contribuent à la protection de la santé humaine et de l'environnement contre les risques chimiques. Cela semble être une condition préalable essentielle pour mieux gérer la difficile question des «effets cocktails» potentiels.

EXPLORATION DES OPTIONS POUR L'EVALUATION DES EXPOSITIONS COMBINEES AU SEIN DES TEXTES DE LOIS ENVIRONNEMENTALES AXES MILIEUX

La plupart des 21 directives et règlements examinés dans la seconde partie du présent rapport sont des textes législatifs axés sur les substances ou les produits. Ils contrôlent les substances à constituant unique ou multiples, les préparations de substances chimiques et les produits contenant des substances chimiques qui sont fabriqués intentionnellement et mis sur le marché. En règle générale, ils évaluent les dangers et les risques de ces substances et de ces produits comme s'ils étaient présents isolément. L'évaluation des situations d'exposition complexe de l'humain et de l'environnement à de multiples substances et produits est hors de leur portée et difficile à intégrer.

L'évaluation des risques liés aux mélanges requière une définition du mélange préoccupant. Les réglementations axées sur les substances et les produits sont donc appropriées pour l'évaluation des mélanges déjà présents dans ces substances ou produits. Les textes de loi environnementaux axés sur les processus contrôlant les émissions résultant des processus de production, de transport et de recyclage, tels que l'IPPC, fournissent une base pour l'évaluation des mélanges de substances

chimiques libérées par une source déterminée. Le meilleur point de départ pour l'évaluation de ces mélanges qui se retrouvent finalement dans le milieu environnemental, dans le biote et chez les humains, devrait être donné par des éléments de législation axés sur le milieu, le site, ou la population, comme par exemple la directive Cadre sur l'Eau, la directive «stratégie pour le milieu marin», ou le projet de directive-cadre sur la protection des sols. Ces types de législations sont en dehors du champ du présent rapport. Des options devraient être explorées pour faire avancer ces mesures législatives, avec pour objectif de prendre en compte et d'améliorer l'évaluation des risques de scénarios d'expositions complexes et réalistes.

APPLICATION DE L'ADDITION DES DOSES COMME CONCEPT D'EVALUATION PAR DEFAUT POUR LES EFFETS DES MELANGES DANS LES APPROCHES A PLUSIEURS NIVEAUX

Un point commun particulièrement important aux études toxicologiques et écotoxicologiques est le grand pouvoir de prédiction de l'additivité des doses (concentration) pour une large gamme de paramètres, d'organismes et de substances chimiques. Alors que l'additivité des doses est aussi typiquement le concept le plus conservateur, il est recommandé d'utiliser cette méthode d'évaluation comme approche de premier niveau par défaut pour évaluer les mélanges de substances chimiques en général. Selon les connaissances et les ressources disponibles ainsi que les objectifs de protection spécifiques dans un contexte particulier, des instruments plus fins et peut-être plus réalistes, avec une demande plus forte en termes de données d'entrée, peuvent alors être utilisés pour les niveaux suivants. Cette approche par niveaux semble être généralement compatible avec le nouveau système GHS et avec les approches de l'IPCS (Programme International sur la Sécurité Chimique) récemment proposées.

VEILLER A CE QUE LA GENERATION DES DONNEES DE TOXICITE SE PRETE A DE FUTURES EVALUATIONS SUR L'IMPACT DES MELANGES

Les efforts réglementaires concernant les mélanges de substances chimiques allant au-delà des simples tests sur tissus ou échantillons environnementaux complexes dépendent des résultats des évaluations des substances prises individuellement, telles que celles menées par le règlement REACH. Il est donc impératif de s'assurer que les études et les évaluations portant sur ces substances isolées sont correctement documentées, de manière cohérente et uniforme, indépendamment de la zone de réglementation spécifique dans laquelle elles ont été menées. Ce n'est qu'alors qu'il sera possible d'exploiter nos connaissances sur la toxicité et l'écotoxicité des substances prises individuellement pour l'évaluation ultérieure des risques liés aux mélanges. En outre, cette double utilisation des données sur les substances individuelles devrait déjà être prise en compte lors de la conception et de la mise en œuvre des études d'évaluation des risques liés aux substances chimiques individuelles. Plus précisément, cela exige l'utilisation de doses de référence au lieu d'utiliser les valeurs NOAEL — no observed adverse effect level (dose sans effet nocif observé) ou NOEC — No Observed Effect Concentration (Concentration sans effet observé) comme méthode privilégiée pour définir des seuils de préoccupation réglementaire et des points de départ. La principale raison de cette demande réside dans les caractéristiques des valeurs NOAEL et NOEC qui,

contrairement aux doses de référence, ne sont pas des valeurs fixes, mais dépendent fortement du protocole expérimental utilisée au cours des études de toxicité. Par ailleurs, les valeurs NOAEL et NOEC sont associées à des effets variés, dépendants du pouvoir de résolution statistique des études expérimentales sous-jacentes, ce qui rend leur utilisation comme données d'entrée pour l'additivité des doses discutable.

LES BESOINS DE RECHERCHE

Il est nécessaire de rassembler et de systématiser davantage d'informations sur les situations d'exposition typiques à des mélanges de substances chimiques. Au-delà des listes de substances chimiques prioritaires qui sont actuellement définies dans certains domaines, nous avons besoin de connaître les mélanges de substances chimiques prioritaires qui sont présents dans l'environnement et pourraient avoir un impact sur la santé humaine et les écosystèmes. D'autre part, notre compréhension des déterminants des effets synergiques doit être scientifiquement améliorée, avec l'objectif d'être en mesure d'anticiper les synergies à l'avenir.

CONCLUSIONS GENERALES

L'état des connaissances scientifiques sur la toxicologie des mélanges a considérablement progressé, notamment grâce au financement de la recherche par l'UE. Il montre que l'évaluation des risques liés aux mélanges dans l'UE est non seulement nécessaire, mais aussi possible. Elle est nécessaire afin d'éviter une sous-estimation des risques, lesquels pourraient survenir dans le cadre du paradigme actuel qui consiste à considérer les substances chimiques une par une. Elle est réalisable, comme le montre la pratique aux Etats-Unis et dans d'autres pays. Parce que la protection de la santé humaine et de l'environnement sont des objectifs d'égale importance dans la réglementation de l'UE, l'Europe est particulièrement bien placée pour établir un programme mondial pour une évaluation des risques liés aux mélanges véritablement intégrée, pour autant qu'il y ait une volonté politique de le faire.

Lire le document dans son intégralité (en anglais) :

http://ec.europa.eu/environment/chemicals/pdf/report_Mixture%20toxicity.pdf

