

Végéphyll – 12^e CONFÉRENCE INTERNATIONALE SUR LES MALADIES DES PLANTES
TOURS – 11 ET 12 DÉCEMBRE 2018

UNE QUESTION PERTURBANTE : QU'EST-CE QU'UN PERTURBATEUR ENDOCRINIEN ?

G. PASCAL¹

¹Académie d'Agriculture de France, 18 rue de Bellechasse, 75007 Paris – France
gerardpascal1@orange.fr

RÉSUMÉ

Le concept de perturbateur endocrinien (PE) est né à partir d'observations d'anomalies de reproduction et de développement du système reproducteur chez des animaux sauvages et d'effets toxiques différés chez les filles de femmes traitées pendant leur grossesse au diéthylstilbestrol.

La réglementation européenne des pesticides et des biocides a introduit des critères d'exclusion dont la perturbation endocrinienne, qui ont permis aux organisations et associations de s'engouffrer dans la brèche pour obtenir un maximum d'interdiction de molécules de synthèse qualifiées de PE.

Si la définition de l'OMS des PE est unanimement reconnue, l'adoption des critères scientifiques permettant de qualifier une molécule de PE a été l'objet d'une lutte entre lobbies entamée en 2013 qui ne s'est achevée qu'en 2018 par l'adoption d'un nouveau règlement. La réalité scientifique a, au cours de cette période, eu bien du mal à se faire entendre.

Mots-clés : perturbateur endocrinien, pesticide, qualité sanitaire, gestion du risque.

ABSTRACT

The concept of endocrine disrupter (ED) was born from observations of anomalies in reproduction and development of the reproductive system in wild animals and of delayed toxic effects in girls born from women treated during pregnancy with diethylstilboestrol.

The European regulation of pesticides and biocides introduced exclusion criteria including endocrine disruption, which allowed non-governmental organizations and consumer's associations to get into the breach to obtain a maximum ban of molecules qualified as PE.

While the WHO definition of ED is unanimously recognised, the adoption of the scientific criteria for qualifying a molecule as PE was the subject of a fight between lobbies started in 2013 which ended only in 2018 by the adoption of a new Regulation. The scientific reality has, during this period, had a lot of trouble to be heard.

Keywords: *endocrine disrupter, pesticide, food safety, risk management.*

Introduction

C'est en 1991 que certains composés chimiques pouvant interférer avec le métabolisme des hormones et perturber le fonctionnement du système endocrinien sont, pour la première fois, qualifiés de « perturbateurs endocriniens » [1]. Le vocabulaire était nouveau, mais pas le constat forgé depuis des décennies à partir d'observations faites dans la nature et en laboratoire : des composés naturels ou de synthèse peuvent avoir des effets œstrogéniques. Dès 1979, des colloques étaient consacrés au sujet (comme, par exemple, le symposium « Oestrogens in the Environment »). En 1980, des travaux expérimentaux [2] mettaient en évidence les effets transplacentaires du diéthylstilbestrol (DES) dont les conséquences en termes de cancers et de reproduction avaient été signalées par des études épidémiologiques dès le début des années 1970.

Un peu d'histoire

En remontant encore plus loin dans le passé, entre les deux guerres mondiales, Edward Charles Dodds, un chimiste Anglais de l'Université de Londres à la recherche d'un puissant œstrogène de synthèse examinait l'effet chez le rat ovariectomisé de diverses structures chimiques [3]. Parmi les molécules passées au crible se trouvait le 4 :4'-dihydroxy-diphenyl propane, plus connu sous le nom de bisphénol A (BPA). Mais son activité se révéla beaucoup trop faible pour envisager, à l'époque, une application médicale¹. Dodds poursuivit ses travaux pour aboutir à la découverte de ce qu'il qualifia de « substance mère » en matière de propriétés œstrogéniques : le diéthylstilbestrol ou DES [6]. Le DES fut commercialisé à partir des années 1940 pour le traitement thérapeutique de nombreux « problèmes » féminins en relation avec les menstruations, la ménopause, les nausées pendant la gestation ou la prévention des fausses couches. Le DES fut également injecté aux bovins pour accroître la production de viande. Ainsi, pendant 30 ans, il a été prescrit à des millions de femmes enceintes et injecté à des millions d'animaux jusqu'à son interdiction en clinique humaine en 1971 aux USA², puis dans le monde entier, lorsque les premières études épidémiologiques ont montré l'apparition de cancers vaginaux chez de jeunes femmes exposées in utero³. Il fut ensuite interdit en élevage, en particulier aux USA en 1979 où il était largement employé⁴.

Par ailleurs, c'est au début des années 1950, après que des chimistes ont synthétisé les premières résines époxy avec du BPA, que sa production commerciale commença : son avenir se révéla dans les plastiques et non dans les pharmacies !

En 1977, devant l'importance de l'utilisation du BPA et le nombre de personnes exposées professionnellement, le National Toxicology Program nouvellement créé aux USA, a pris l'initiative d'une étude de cancérogenèse. Le rapport rendu en 1982 conclut qu'il n'y avait pas d'évidence convaincante de cancérogénicité du BPA [7]. À partir de la plus faible dose ayant un effet délétère (50 mg/kg de poids corporel/j), l'agence américaine de protection de l'environnement (EPA) a donc fixé une « dose de référence » en appliquant un facteur d'incertitude de 1000.

En 1993, des endocrinologues de l'université de Stanford publièrent des résultats sur les effets œstrogéniques du BPA qui fut alors considéré comme un perturbateur endocrinien [8].

En 1997 et 1998, diverses études ont montré que le BPA manifestait des effets sur le poids de la prostate de la souris et sur la glande mammaire du rat dont les mères ont été exposées à des

¹ Il est cependant difficile de quantifier le potentiel œstrogénique du BPA. Comparé à l'activité de l'œstradiol, une des hormones naturelles chez la femme, celle du BPA varie de 100 000 fois moindre à équivalente selon le modèle expérimental et la cible choisis [4,5].

² Cette interdiction n'interviendra qu'à partir de 1977 en France avec des recommandations qui ont précédé une interdiction.

³ de l'ordre de 1/1.000 chez les femmes dont les mères ont été traitées au DES selon le National Cancer Institute des USA.

⁴ Cette interdiction pour une utilisation comme promoteur de croissance chez les animaux ne sera effective qu'après 1984 en France suite à l'abrogation de la loi Ceyrac pas assez précise remplacée le 16 juillet 1984 par la loi n°84-609 dite "loi Rocard". L'utilisation d'autres promoteurs de croissance et notamment d'un analogue de la mycotoxine zéaralenone, le zéranol, a été possible jusqu'au milieu des années 90 avant d'être interdite en Europe en application à la directive 96/22/CE du Conseil. Cet usage est encore autorisé en Amérique du nord ou dans d'autres pays du monde en 2018. On rappellera que l'exposition à de forte dose d'aliments (céréales) contaminés par la mycotoxine zéaralenone peut conduire à des effets similaires mais complètement aléatoires fonction des doses ingérées et de l'interaction avec les autres mycotoxines présentes.

doses bien inférieures à 50 mg/kg p.c. (de l'ordre de 0,002 à 0,3 mg/kg p.c.), soit des « doses faibles » (jusqu'à 25000 fois moins que la dose ayant un effet délétère définie par l'EPA) et sur l'utérus du rat exposé à la dose de 0,1 mg/kg p.c./j [9,10,11].

Ces observations ont suscité de nombreuses questions : Quelle définition donner aux perturbateurs endocriniens ? La seule liaison à un récepteur aux œstrogènes suffit-elle ? Qu'est-ce qu'un effet délétère, néfaste ? Un changement de taille de la prostate ? Faut-il changer les protocoles d'évaluation du risque sanitaire ? Y inclure l'exposition durant la gestation et le développement post natal ? Les effets des fortes doses sont-ils pertinents pour évaluer les risques de perturbation endocrinienne ?

Les modes d'action des perturbateurs endocriniens

De manière générale, les perturbateurs endocriniens sont des substances chimiques d'origine naturelle ou artificielle qui peuvent interférer avec le fonctionnement des glandes endocrines, organes responsables de la sécrétion des hormones. Cette action peut passer par différentes voies :

- Le perturbateur endocrinien peut mimer l'action d'une hormone naturelle et entraîner ainsi la réponse due à cette hormone ;
- La substance peut empêcher une hormone de se fixer à son récepteur et ainsi empêcher la transmission du signal hormonal ;
- Enfin la substance peut perturber la production ou la régulation des hormones ou de leurs récepteurs.

Les perturbateurs endocriniens peuvent être d'origine naturelle (hormones et phytoestrogènes) ou être une conséquence des activités humaines (produits issus de l'industrie chimique contenus dans des objets de consommation courante, produits de traitement des cultures, médicaments, cosmétiques, etc.). Ils peuvent ainsi être présents, de manière naturelle ou du fait d'une contamination, dans différents milieux (eaux, aliments, produits ou articles de consommation...).

In fine, en perturbant le système endocrinien, ces substances peuvent altérer différents processus tels que la production, l'utilisation et le stockage de l'énergie et plus largement la régulation du métabolisme et le développement. Certaines de ces substances peuvent par ailleurs avoir d'autres effets toxiques, notamment sur la reproduction, et nuire à la fertilité ou perturber le développement du fœtus.

[Note à propos de ce texte : Une des discussions entre scientifiques et entre agences consiste à savoir s'il existe un seuil à partir duquel ces effets peuvent se produire et, si oui, d'en déterminer la valeur].

Source : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
www.anses.fr/fr/content/perturbateurs-endocriniens-1

L'époque « moderne »

De très nombreux travaux ont eu lieu depuis le début des années 2000, en particulier pour définir une dose maximale sans effet néfaste observable (no observable adverse effect level – NOAEL en anglais), sur les effets des faibles doses et sur l'aspect des courbes dose-réponse enregistrées.

Une revue d'ensemble publiée dans *Endocrine Reviews* en 2012 [12] a fait grand bruit dans le monde scientifique, mais aussi médiatique. L'article, s'appuyant sur 845 références, produit de longues listes de composés (naturels ou de synthèse) présentés comme des perturbateurs endocriniens avec des courbes dose/réponse non monotones (de faibles doses peuvent avoir un effet plus marqué que des doses moyennes – voir encadré « La dose et ses effets »). Des effets sur différents systèmes cellulaires, lors d'études sur l'animal ou relevés dans la littérature épidémiologique et dans des conditions les plus diverses, sont exposés.

Un point important de l'étude concerne la période d'exposition pour les effets des faibles doses. L'action cancérogène du DES chez de jeunes femmes avait déjà bien été enregistrée après exposition in utéro. Le TCDD (tetra-chloro-dibenzo-p-dioxin) et le BPA, manifestent également des effets chez l'adulte après exposition à faibles doses en période périnatale. Ces effets

transgénérationnels relèvent du domaine de l'épigénétique, c'est-à-dire des changements d'activité des gènes – donc des changements de caractères – qui sont transmis au fil des divisions cellulaires ou des générations sans faire appel à des mutations de l'ADN.

Les effets de faibles doses ne peuvent être prédits par ceux observés à forte dose. Mais ces faibles doses, dans la fourchette des expositions réelles enregistrées, peuvent avoir des effets délétères sur la santé de l'homme et des animaux. Ainsi, selon les auteurs d'Endocrine Review, des protocoles « de plus en plus sophistiqués » devraient donc émerger pour évaluer les risques des nouvelles molécules afin de diminuer l'utilisation des perturbateurs endocriniens et finalement prévenir leur impact sanitaire. Ces protocoles devraient tenir compte des effets épigénétiques et donc prendre en compte l'exposition in utero.

C'est bien ce qui se produit ; c'est ainsi que le toxicologue Robert Barouki a intitulé son intervention lors d'un colloque interacadémique (Académies des sciences, de médecine, de pharmacie et d'agriculture) consacré aux perturbateurs endocriniens organisé à l'Académie de sciences à Paris en novembre 2016 (13), « Les perturbateurs endocriniens et la nouvelle toxicologie ».

La dose et ses effets

Au XVI^e siècle, le médecin alchimiste suisse Paracelse a édicté le principe selon lequel « Tout est poison, rien n'est poison : c'est la dose qui fait le poison ». L'évaluation du risque d'exposition aux composés chimiques repose aujourd'hui, pour l'essentiel, sur deux types de courbes dose/effets, toutes deux illustrant la mise en œuvre du principe de Paracelse : plus la dose est élevée, plus l'effet est important.

1) Une réponse linéaire au-delà d'une dose seuil. En deçà de ce seuil, on n'observe aucun effet. C'est le cas général.

2) Et une réponse linéaire sans seuil. Elle concerne les composés génotoxiques et cancérogènes : seule la dose 0 est sans effet.

Cependant, les scientifiques ont mis en évidence un troisième type de courbe, celui des réponses non monotones et montré que, dans certains cas, la courbe dose/réponse n'était pas linéaire, mais pouvait adopter une allure en forme de U ou de J. Ainsi, de faibles doses peuvent avoir un effet plus marqué que des doses moyennes. C'est en particulier le comportement de certains perturbateurs endocriniens.

Pesticides et biocides et la définition d'un perturbateur endocrinien

Des produits phytosanitaires et des biocides figurent dans les listes publiées dans *Endocrine Reviews*, dont beaucoup sont interdits aujourd'hui⁵. Selon les règlements européens sur les produits de protection des plantes [14] et sur les produits à activité biocide [15], des composés ayant des propriétés de perturbateur endocrinien ne peuvent être autorisés. Des exceptions sont toutefois mentionnées pour les pesticides, comme par exemple « *si le produit est mis en œuvre dans des systèmes fermés ou dans d'autres conditions excluant tout contact avec l'homme* ». La réglementation REACH⁶ impose par ailleurs l'identification des perturbateurs endocriniens considérés comme composés extrêmement préoccupant (*very high concern*)⁷.

Les règlements européens « Pesticides » et « Biocides » imposent donc l'interdiction pure et simple d'un produit dès lors qu'il est qualifié de perturbateur endocrinien. **C'est un changement majeur d'approche : le seul danger est pris en compte, et non plus le risque.** Si les perturbateurs

⁵ Le seul pesticide encore autorisé et identifié dans l'étude comme « perturbateur endocrinien ayant des effets aux faibles doses chez l'animal ou chez l'homme » est le Chloryphos (huit autres étaient ou ont été interdits depuis la publication de l'étude). Ceux identifiés dans l'étude comme ayant des « effets potentiels aux faibles doses » sont l'Amitrole, un herbicide, le Fenoxycarb, un insecticide et le Ziram, un fongicide (huit autres étaient ou ont été interdits depuis la publication de l'étude).

⁶ REACH : Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals

⁷ Notons que les réglementations européennes s'intéressent, bien entendu, aux perturbateurs endocriniens dans d'autres domaines, comme les cosmétiques [16].

endocriniens constituent bien un danger, c'est à dire qu'ils ont le potentiel de causer un effet néfaste, une analyse de risque examine toujours le niveau d'exposition au danger.

Cette nouvelle approche considère qu'il n'existerait aucune dose sans effet, seule la dose zéro étant acceptable. Le fait que la courbe dose-réponse ne soit pas monotone ne signifie pas, en réalité, qu'il n'y a pas de dose-seuil de toxicité. Une modification d'activité du métabolisme endocrinien n'est un effet toxique que si les possibilités de régulation homéostatique sont débordées. L'organisme est soumis à de nombreuses variations de paramètres biologiques qu'il régule normalement de manière à les conserver constants, c'est la régulation physiologique ; c'est seulement lorsque cette régulation ne peut plus s'opérer en raison de trop grandes variations que l'on entre dans le domaine de la maladie ou de la toxicité.

Dans ces conditions, la question de la définition des perturbateurs endocriniens est primordiale. Cette définition est bien sûr insuffisante : des critères permettant de qualifier un composé de perturbateur endocrinien doivent être édictés. C'est pourquoi l'Union Européenne, sous la responsabilité de sa Direction environnement (DG Environnement) a mis en place, en 2010, un groupe d'experts. En 2009, cette même DG avait passé un contrat avec Andreas Kortenkamp, toxicologue anglais qui a remis son rapport début 2012 [17]. La DG Environnement semblait alors en mesure de faire ses propositions.

Mais l'affaire rebondit, la Commission Européenne, à la demande d'autres DG (Santé et sécurité des consommateurs, Entreprises, JRC – l'entité scientifique interne de la Commission), souhaite que les divers comités scientifiques existants au sein de l'UE, ainsi que l'EFSA (l'Autorité européenne de sécurité des aliments), s'expriment sur la question. Le comité scientifique de l'EFSA publie un avis le 28 février 2013 [18], le JRC publie son propre rapport la même année [19] et enfin, le comité scientifique sur la sécurité des consommateurs de la Commission (SCCS) adopte les définitions de l'OMS (16 décembre 2014) et appuie l'avis de l'EFSA [20]. Les définitions proposées par l'IPCS (International program on chemical safety) de l'OMS en 2002 [21] sont les suivantes :

- « Un perturbateur endocrinien est une substance exogène ou un mélange, qui altère les fonctions du système endocrinien et par conséquent qui cause des effets délétères à 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 chez un organisme intact, sa progéniture ou des (sous) populations. »

Ces nombreux documents attestent de la richesse des réflexions et font bien ressortir les accords, mais aussi les questions scientifiques en suspens. Contrairement à ce que soutiennent plusieurs ONG, il n'existe pas encore de consensus scientifique dans le domaine.

Quand une question scientifique devient éminemment politique

Les enjeux autour de l'adoption de critères de qualification des perturbateurs endocriniens au plan européen, sont bien entendu considérables pour les divers acteurs. Le règlement « Pesticides » n°(CE) 1107/2009 stipule dans son annexe II que « le 14 décembre 2013 au plus tard, la Commission présente au comité permanent de la chaîne alimentaire et de la santé animale, des propositions de mesures concernant les critères scientifiques spécifiques pour la détermination des propriétés de perturbation endocrinienne devant être adoptées conformément à la procédure de réglementation avec contrôle visée à l'article 79, paragraphe 4 ». Le règlement « Biocides » n° (CE) 528/2012 fixe lui cette date limite au plus tard le 13 décembre 2013.

Industriels et ONG environnementalistes ne se privent pas de venir perturber la réflexion scientifique sur une question difficile. Les professionnels tentent d'obtenir, pour des raisons économiques évidentes, une définition aussi restreinte que possible afin qu'un minimum de composés soient interdits. À l'inverse, les ONG demandent qu'un maximum de produits de synthèse tombe sous le couperet de la réglementation prouvant ainsi l'efficacité et le bien-fondé de leurs actions contre les lobbies et contre l'expertise des agences sanitaires accusées d'être à la solde de l'industrie dès lors qu'elle n'abonde pas dans leur sens.

Une feuille de route publiée par la Commission

La limite du 13 décembre 2013 pour les produits biocides n'a donc pas pu être respectée compte tenu de ces oppositions. Consciente de ces difficultés, la Commission a élaboré en juin 2014 une feuille de route [22] dans laquelle elle rappelle qu'outre les réglementations sur les pesticides et les biocides, celles qui concernent les produits chimiques, les cosmétiques, les dispositifs médicaux et l'eau bénéficieront de l'adoption de critères permettant de caractériser les perturbateurs endocriniens. Cette feuille de route comporte la proposition de 4 options différentes de critères d'identification des PE et considère qu'il y a un consensus international pour adopter les définitions de l'OMS.

Les options retenues dans la feuille de route sont les suivantes⁸ :

- Option 1 : elle repose sur un arbre de décision basé sur les critères provisoires (toxicité pour la reproduction, cancérogénicité, toxicité pour les « organes endocrines ») qui figurent dans les règlements « Pesticides » et « Biocides » ;
- Option 2 : basée sur la définition de l'OMS des PE, elle suppose que la substance classée PE réponde 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 les définitions de l'OMS, elle est 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 catégories 2 et 3, elle repose non seulement sur l'identification du danger, mais inclus des éléments de caractérisation de ce danger (prise en compte de l'exposition).

La feuille de route relevait également la nécessité de pratiquer une analyse d'impact des différentes options sur les acteurs concernés, selon que le processus de réglementation est basé sur le danger (pesticides et biocides) ou sur le risque (les autres domaines).

L'analyse d'impact supposait en préalable le screening des molécules potentiellement concernées dans les différents domaines (plus de 600), pour évaluer le nombre de composés qui seraient qualifiés de perturbateurs endocriniens selon les différentes options. Ce screening, commencé en mai 2015 s'est poursuivi jusqu'en juin 2016 et était basé sur une méthodologie élaborée par le Centre Commun de Recherche de la Commission (JRC) à partir de toutes les données scientifiques disponibles [23]. En effet, ces études d'impact sont des exercices scientifiques, ils doivent être pratiqués par des spécialistes et certainement pas par des toxicologues et des biologistes qui s'égarent alors sur un terrain qui n'est pas le leur, comme le fait cependant la FIGO [24]. Les résultats de l'analyse d'impact [25] montrent qu'en fonction des options de la feuille de route retenues, le nombre de molécules identifiées comme perturbateurs endocriniens peut varier dans de larges proportions (tableau 1). Les conséquences de cette caractérisation en matière de réglementation seront alors, elles aussi, bien différentes.

Tableau 1 : nombre de substances classées comme PE selon les différentes options de la feuille de route

Human health and vertebrate wildlife	Combined Potential Categorization for substances categorized as ED under Option 1								
	Option 1 (Most recent/strict)	Option 2		Option 3				Option 4*	
	ED	ED	Unclassified	Cat I	Cat II	Cat III	Unclassified	ED	Unclassified
PPPs	50	10	40	10	29	1	10	8	42
BPs	16	3	13	3	11	0	2	2	14
Miscellaneous chemicals	89	16	73	16	71	-	2	12	77

⁸ Il est impossible de détailler ces options dans le cadre de cet article ; voir la référence.

PPPs : Produits de protection des plantes (348 substances screenées)

BPs : produits biocides (96 substances)

Miscellaneous chemicals : autres produits potentiellement concernés (produits chimiques, cosmétiques, dispositifs médicaux, eaux (186 substances))

Cat I : PE, Cat II : PE suspecté, Cat III : substance active au plan endocrinien

La mise en œuvre de cette feuille de route et en particulier la réalisation de l'étude d'impact n'a fait qu'accentuer le retard de la publication des critères annoncés par la Commission pour décembre 2013. En conséquence, la Suède, rejointe par la France, le Danemark et les Pays-Bas a déposé un recours à l'encontre de la CE pour « violation du droit de l'Union en n'adoptant pas des actes concernant la spécification des critères scientifiques pour la détermination des propriétés perturbant le système endocrinien », et a obtenu en décembre 2015, la condamnation de la Commission Européenne par la cour de justice.

Depuis, le débat s'est cristallisé principalement sur les pesticides et la Commission a élaboré un projet de critères en juin 2016 qu'elle souhaitait proposer au vote du Comité permanent des plantes, animaux, alimentation et aliments pour animaux sur les pesticides pour adoption. A huit reprises la Commission a évité de le soumettre au vote, sachant qu'elle ne disposait pas de majorité qualifiée. Après diverses modifications du projet, c'est à la neuvième tentative [26] qu'un vote favorable a été obtenu le 4 juillet 2017, essentiellement grâce la position favorable de la France qui s'opposait jusqu'alors aux versions précédentes. La Commission s'est félicitée de ce résultat et a annoncé que cette proposition serait la base de décisions à prendre pour les biocides et par la suite pour les cosmétiques, les emballages, les jouets...

L'affaire n'était cependant pas terminée au plan politique puisque le texte devait réglementairement être, en bout de course, adopté par le Parlement européen et par le Conseil. Or la Commission environnement du Parlement européen a émis un avis défavorable le 28 septembre 2017 ; le Parlement a confirmé ce vote négatif le 4 octobre 2017.

Cependant, après un nouveau vote favorable au sein du Comité permanent en décembre 2017, la Commission a adopté le règlement (UE) 2018/605 de la Commission du 19 avril 2018 « modifiant l'annexe II du règlement (CE) 1107/2009 en établissant des critères scientifiques pour la détermination des propriétés perturbant le système endocrinien ». Ce règlement est applicable à partir du 20 octobre 2018. Un guide pour l'identification des PE dans le contexte des règlements (EU) 528/2012 et (EC) 1107/2009 vient d'être publié (07 juin 2018) pour aider les acteurs concernés dans la mise en œuvre du règlement [27].

Quelques questions scientifiques en débat

Risque ou danger ?

Pour l'EFSA et le SSCS, les perturbateurs endocriniens doivent être considérés comme des composés « préoccupants » au plan sanitaire, c'est à dire faire l'objet d'une évaluation de risques et pas seulement de dangers. En d'autres termes, le danger intrinsèque du composé démontré dans des conditions très éloignées de la réalité (expérimentations *in vitro*, sur modèles cellulaires artificiels...) ne suffit pas pour ne pas autoriser son emploi dans des conditions définies ; il convient d'évaluer le risque sanitaire dans les conditions réelles d'exposition d'un organisme vivant, doté de ses capacités métaboliques et de régulation.

Le seuil de toxicité

L'existence d'une relation dose/réponse non monotone est-elle fréquente ? Signifie-t-elle qu'il n'existe pas de seuil de toxicité du composé étudié ? C'est une question sur laquelle n'existe pas de consensus.

La période d'exposition

Si la dose est objet de discussions, la période d'exposition est un élément fondamental pour l'évaluation du risque. Les protocoles standards d'évaluation de risque doivent être adaptés pour prendre en compte l'exposition précoce aux perturbateurs endocriniens, dans des périodes de

sensibilité particulière. Ceci n'est fait aujourd'hui qu'en partie, en réalisant une exposition *in utero* des animaux qui ne sont pas suivis sur plusieurs générations jusqu'à un âge avancé⁹.

La communication intense de certaines ONG.

Les débats menés au sujet de la définition de critères permettant de caractériser les PE montrent à l'évidence que de nombreux participants, opposés à l'emploi des pesticides de synthèse en particulier et des produits chimiques en général, souhaitent utiliser les règlements « Pesticides » et « Biocides » pour investir la brèche ouverte par le glissement dans ces deux domaines, faire glisser les approches d'une réglementation généralement scientifiquement basée sur une évaluation de risques, vers une réglementation basée sur l'évaluation des dangers. Ainsi, à partir du constat qu'une substance constitue un danger, elle ne saurait être autorisée, quelles que soient ses conditions d'utilisation. On ne peut nier a contrario que des intérêts économiques poussent à retarder l'adoption de critères qui seraient sans rapport avec les conditions réelles d'exposition. On ne peut ignorer non plus que les positions extrêmes défendues par certaines ONG en vertu de l'application mal comprise du principe de précaution ne sont pas partagées par la majorité de la communauté scientifique.

Cette communauté est constituée des centaines d'experts qui siègent dans les différents comités évoqués au plan européen, dans les agences nationales comme l'ANSES en France, le BfR (Federal Institute for Risk Assessment) en Allemagne, la UK REACH Competent Authority, le Danish Food Institute (DK-DTU), la FDA aux USA, de sociétés savantes comme la « Società Italiana di tossicologia », ou de collectifs de scientifiques reconnus pour leurs compétences en toxicologie (mais immédiatement accusés de collusion avec l'industrie). L'un de ces collectifs s'est exprimé en 2013 dans la revue *Food and Chemical Toxicology* [28] pour souligner, en particulier, qu'un effet délétère devait être observé sur un organisme humain ou animal dans les conditions de la vie réelle et non sur des systèmes isolés dépourvus de régulation homéostatique pour qu'une substance soit qualifiée de PE.

Elle comprend en revanche aussi des sociétés savantes comme l'International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) qui, à l'inverse, a publié un avis [24] dans lequel elle recommande que les femmes enceintes et allaitantes consomment des fruits frais totalement exempts de pesticides¹⁰ et évitent les *fast foods* et les produits transformés.

On trouve également des scientifiques autour de Andreas Kortenkamp déjà évoqué qui défendent la thèse des ONG. Une centaine d'entre eux se sont manifestés avec éclat récemment à l'occasion de la signature d'un texte sélectionné dans La Matinale du quotidien « Le Monde » de 28 novembre 2016, intitulé « Perturbateurs endocriniens : halte à la manipulation de la science ». Le journal présente ce texte ainsi : « Près de cent scientifiques dénoncent la fabrication du doute par les industriels, déjà à l'œuvre dans la lutte contre le changement climatique ». Il me paraît très délicat de signer un tel texte sous couvert de mon passé de scientifique. En effet il s'agit d'un texte très engagé dans lequel les signataires font trop rapidement la comparaison entre les obstacles dressés à la lutte contre les perturbateurs endocriniens et ceux contre le tabac, contre la dégradation du climat et l'émission de gaz à effet de serre, contre la contamination du poisson par le mercure, « contaminant issu du charbon émis dans l'air ». Il est surprenant de lire l'assertion selon laquelle « la plupart des produits chimiques synthétisés par l'homme sont (encore actuellement) des dérivés de combustibles fossiles produits par l'industrie pétrochimique », assertion qui a certes une valeur historique mais n'est plus actuelle car il est désormais possible de bio-sourcer de nombreuses molécules chimiques de synthèse grâce aux progrès de la chimie organique¹¹. De

⁹ Soulignons que sans expérimentation animale, il reste hasardeux de caractériser de manière satisfaisante un perturbateur endocrinien. Mais d'un autre côté, la multiplication des tests est contradictoire avec la volonté de réduire l'expérimentation animale.

¹⁰ dont ceux utilisés proches de la récolte visent souvent justement à éviter la présence de champignons producteurs de mycotoxines souvent plus dangereux que les pesticides qui assurent leur contrôle. Lire également « pesticide de synthèse ».

¹¹ La plateforme industries et agro-ressources française fait état des progrès considérables et rapides accomplis en la matière : fibre textile synthétiques et molécules chimiques diverses sont désormais biosynthétisées à partir de résidus végétaux, canne, paille, déchets de bois.

nombreuses molécules de synthèse utilisées en agriculture sont désormais synthétisées à partir de résidus végétaux et la plupart peuvent l'être, à partir notamment de la paille de blé ou des cannes de maïs préalablement transformées. La notion de pétrochimie appartient à l'histoire passée et de l'industrie au sein de laquelle s'est développée la chimie organique qui peut désormais se passer des matières premières, pétrole ou charbon, historiques. Il donc s'agit donc d'un amalgame inapproprié d'autant que le tabac produit sans aucun traitement chimique et sans transformation majeure est tout aussi dangereux bien que « naturel » lorsqu'il est consommé et reste la première cause de cancers évitable de notre quotidien en sus d'être un redoutable perturbateur endocrinien pour lequel il a fallu attendre 2007 pour le voir interdit des locaux ouverts au public.

Il est également paradoxal de confronter le contenu de ce manifeste avec l'opinion émise par deux de ses signataires lors de leurs présentations faites le 29 novembre lors du colloque interacadémique déjà évoqué. La différence est totale entre le discours alarmiste paru dans le quotidien « Le Monde » du 28 novembre 2016, anxiogène, et de remarquables présentations scientifiques, très argumentées, dont les conclusions sont tout à fait équilibrées. Le lecteur est invité à visionner sur le site de l'Académie des sciences, les conférences prononcées ce 29 novembre s'il souhaite avoir une vision objective, scientifique de la question des conséquences de l'exposition aux PE en matière de santé publique. On ne peut exclure que le manque de moyens financiers puisse pousser certains scientifiques à forcer tellement le trait devant et dans les médias, pour démontrer que les thématiques objet de leurs travaux sur les PE méritent des soutiens financiers appropriés en raison de la gravité de leurs conséquences en matière de santé, d'où l'emphase dans les communications grand public pour espérer obtenir ces moyens. Le procédé est devenu assez courant dans le domaine de la santé.

Tout aussi étonnante est l'évolution des estimations de certaines ONG en matière de nombre de PE : c'est ainsi qu'une organisation française et Pesticide Action Network Europe ont publié le 20 janvier 2015, un document ayant pour objet l'estimation des conséquences de l'adoption de l'une ou l'autre des options de la feuille de route de la Commission européenne sur le nombre de pesticides qui seraient classés PE. Ses résultats, pour ne pas être identiques à ceux publiés par la Commission (cf tableau1), en sont cependant proches. Le nombre maximum de pesticides PE serait de 50 dans les deux cas, se réduisant ensuite selon les options de la feuille de route. Dès 2013, dans ses Enquêtes Exppert 1 [29] et 2 [30], une ONG française estimait déjà respectivement le nombre d'insecticides et de pesticides PE à 27 et 43, chiffres toujours cohérents. Pourtant, dans l'Enquête EXPPERT 9 de 2017 [31], cette ONG française a recherché dans les cheveux de 7 personnalités les résidus de « plus de 150 pesticides ou métabolites de pesticides PE ». Les 50 substances au maximum des évaluations précédentes étant sans doute un chiffre trop faible pour impressionner suffisamment les consommateurs, il convenait de changer de base de références pour réaliser un rapport percutant. Par ailleurs, l'organisation dans son enquête EXPPERT 10 [32] publiée en septembre 2018 confirme ce chiffre de plus de 150 substances PE. Dans ces enquêtes, **c'est la seule présence de résidus qui semble intéresser, le niveau d'exposition paraissant secondaire.**

La pétition « Nous voulons des coquelicots » lancée en septembre 2018 par la même ONG est un appel pour l'interdiction de tous les pesticides de synthèse, le raisonnement, est le suivant sans qu'il soit très explicite : tous les pesticides sont des PE ; tous les PE répondent à des courbes dose/réponse non monotones et donc sont d'autant plus dangereux que l'exposition est faible. Avec comme argument complémentaire que l'exposition se produit en général à un mélange de molécules, un cocktail qui conduirait à proscrire tous les PE. Le principe de la réglementation sur la base de la seule évaluation des dangers se justifierait alors pleinement.

Enfin, nous remarquons que des perturbateurs endocriniens sont « naturellement » et largement présents dans notre alimentation, et n'ont donc pas, dans ce cas, par définition besoin d'autorisation. Leurs effets potentiellement délétères sur la santé, ne sont pas étudiés correctement, sans évaluation financée par le metteur en marché.

Cet effet est seulement révélé par la recherche publique mais qui dispose de peu de moyens pour cela ou à l'occasion d'accidents répétés qui ont conduit les autorités à rechercher les causes dans l'alimentation. Cela a été le cas pour l'effet cocktail avec les furanocoumarines du jus de pamplemousses à l'origine de nombreux accidents médicamenteux observés avant 1990 lors de la prise simultanée de nombreuses molécules comme médicaments. D'autres aliments peuvent avoir

le même effet négatif y compris dans l'interaction entre substances d'origine naturelle ou synthétique¹². Cette situation ne semble pas l'objet des préoccupations des ONG exclusivement préoccupées par l'effet PE (pour nombre d'entre elles, limité et souvent discutable) des substances de synthèse. Sans vouloir être exhaustif, on trouve par exemple dans le document d'*Endocrine Reviews* déjà cité, des substances qui présentent chez l'animal, des effets néfastes divers et qui ne répondent pas à des relations dose/réponse monotones comme des phyto-oestrogènes (génistéine et daidzéine, isoflavones du soja, coumestrol de la luzerne et de nombreuses plantes) ou des antioxydants (quercétine des câpres, piments et cacao ; resvératrol du raisin et des mûres), composés dont certains sites des même ONG font la promotion par ailleurs.

Conclusions

Le débat scientifique devrait se mener en toute sérénité, les perturbateurs endocriniens sont le support pour certaines ONG, certaines associations et une partie des médias, pour obtenir un glissement de l'approche de l'évaluation de risques utilisée jusqu'alors pour juger de la possibilité et des conditions d'utilisation de tous les composés qui doivent être l'objet d'une autorisation, à une approche basée sur l'évaluation du seul danger.

Dans cette dernière approche portée par les ONG, les produits phytosanitaires qui représentent évidemment des dangers en regard de l'objectif qu'on leur assigne : tuer de mauvaises herbes, des insectes ou des moisissures, la dose zéro serait la seule dose possible sans danger.

Cette communication active des ONG repose sur une série de postulats : la chimie de synthèse est dangereuse par nature, la Nature, la vraie, serait parée de bien des vertus. La chimie de synthèse, bras de l'industrie du pétrole, bénéficie de l'appui d'un lobby industriel.

Nous avons évoqué ici les dangers de nombreuses substances PE d'origine naturelle présentes normalement dans le végétal ou comme contaminants naturels (en particulier des mycotoxines et métaux lourds naturellement présents dans le sol) dans nos aliments, ensemble constituant ainsi des cocktails complexes dont la présence est consubstantielle de notre alimentation. A ces cocktails « naturels » ainsi constitués s'ajoutent des traces de composés de synthèse appliqués intentionnellement sur le végétal (pesticides autorisés¹³) ou polluant accidentellement la plante (contaminants ubiquitaires au sein desquelles de nombreux perturbateurs endocriniens avérés¹⁴). L'important est de limiter l'exposition du consommateur aux substances présentant un risque limité mais qu'il est capable de métaboliser et d'éliminer sans conséquences pour sa santé. C'est tout l'objet des réglementations.

.

BIBLIOGRAPHIE

- 1)- Colborn C., Clement C., Chemically-induced alteration in sexual and functional development – The wildlife/human connection. Princeton, NJ : Princeton scientific publishing Co ; 1992 ;
- 2)- Mc Lachlan JA, Newbold RR, Bullock BC, Long-term effects on the female mouse genital tract associated with prenatal exposure to diethylstilbestrol, *Cancer Res.* 1980 ; **40** (11) : 3988-3999 ;
- 3)- Dodds EC, Lawson w., Synthetic oestrogenic agents without the phenanthrene nucleus, *Nature*, 1936 ; **137** (3476) : 996 ;

¹² Suite à une communication parue dans la revue « Lancet » en avril 2009, la question s'est posée quant aux modifications de la teneur en éthynil oestradiol biodisponible suite à la consommation simultanée de jus de pamplemousse avec un avis de l'AFSSAPS de 2009 qui soulignait l'équivalent à une consommation majorée d' éthynil oestradiol d'environ 30% , dose considérée par cet avis comme sans danger, Conclusion rassurante mais qui caractérisait le caractère assez général de l'effet cocktail.

¹³ Des pesticides d'origine naturelle ou minérale dont le cuivre ou d'autres substances sont identifiés comme pouvant avoir une activité de perturbateur endocrinien avéré.

¹⁴ Dioxines, PCB, HAP, ...ainsi que des métaux lourds principalement témoignage d'une activité industrielle passée ou de l'utilisation des carburants automobile (plomb de l'essence...) polluant également le sol et le végétal.

- 4)- vom Saal F.S. and Hugues C., An extensive new literature concerning low-dose effects of bisphenol A shows the need for a new risk assessment, *Environmental Health Perspectives*, 2005 ; **113** (8) : 926-933 ;
- 5)- Kwon J-H., Katz L., Lijestrand H.M., Modeling binding equilibrium in a competitive estrogen receptor binding assay, *Chemosphere*, 2007; **69**:1025-1031 ;
- 6)- Dickens F., Edward Charles Dodds, 13 October 1899-16 December 1973, Biogr. Mem. Fellows R. Soc., 1975 ; **321** : 227-267
- 7)- US Environmental Protection Agency, Integrated risk information system Bisphenol A (CASRN 80-05-07), <http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/index.cfm> ;
- 8)- Korach K.S. Editorial : surprising places of estrogenic activity, *Endocrinology* ; 1993; **132** : 2279-2278 ;
- 9)- Nagel S.C., vom Saal F.S., Thayer K.A. et al., Relative binding affinity-serum modified access (RAB-SMA) assay predicts the relative in vivo bioactivity of the xenoestrogens bisphenol A and octylphenol, *Environ. Health Perspect.*, 1997 ; **105**:70-76 ;
- 10)- Colerangle J.B., Roy D., Profound effects of the weak environmental estrogen-like chemical bisphenol A on the growth of the mammary gland of Noble rats, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 1997 ; **60**(1-2) : 153-160 ;
- 11)- Steinmetz R., Natasha A.M., Grant A. et al., The xenoestrogen bisphenol A induced growth, differentiation and c-fos gene expression in the female reproductive tract, *Endocrinology* , 1998 ; **139**(6) : 2741-2747 ;
- 12)- Vandenberg L.N., Colborn T., Hayes T.B. et al., Hormones and endocrine-disrupting chemicals : low-dose effects and nonmonotonic dose responses, *Endocrine Reviews*, 2012 ; **33**(3) : 378-455 ;
- 13)- Colloque interacadémique « Perturbateurs endocriniens et reproduction ». Académie des sciences, 29 novembre 2016 ;
- 14)- 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 ;
- 15)- 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) ;
- 16)- Règlement (CE) n° 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) ;
- 17)- Kortenkamp A et al, State of the art assessment of endocrine disruptors. Final report, European Commission, Directorate-general for the Environment (Project contract n° 070307/2009/55068/SER/D₃);
- 18)- EFSA Scientific Committee, Scientific opinion on the hazard assessment of endocrine disruptors: scientific criteria for identification of endocrine disruptors and appropriateness of existing test methods for assessing effects mediated by these substances on human health and the environment, *EFSA Journal*, 2013 ; **11**(3) ; 3132 ;
- 19)- Joint Research Centre, Thresholds for endocrine disruptors and related uncertainties, Report of the endocrine disruptors Expert Advisory Group, 2013, JRC scientific and policy reports, European Commission ;
- 20)- Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS), Memorandum on Endocrine Disruptors, 16 December 2014, European Commission;
- 21)- IPCS, Global assessment of the state-of-the-science of Endocrine Disruptors, 2002, WHO, International Programme on Chemical Safety ;
- 22)- Roadmap defining criteria for identifying endocrine disruptors in the context of the implementation of the plant protection product regulation and biocidal products regulation, DG ENV.A.3, DG SANCO.E3, 06/2014 ;
- 23)- Commission staff working document. Impact assessment. Defining criteria for identifying endocrine disruptors in the context of the implementation of the plant protection products regulation and biocidal products regulation. SWD'2016) final ;
- 24)- Renzo G.C., Conry J.A., Blake J. et al., Special communication. International Federation of Gynecology and Obstetrics opinion on reproductive health impacts of exposure to toxic environmental chemicals, *Int. J. Gynecol. Obstet.*, 2015; **131** (3), 219-225;

- 25)- Screening of available evidence on chemical substances for the identification of endocrine disruptors according to different options in the context of an impact assessment. Specific contract SANTE/2015/E3/SI2.706218 ;
- 26)- Draft Commission Regulation (EU), amending Annex II to Regulation (EC) 1107/2009 by setting out scientific criteria for the determination of endocrine disrupting properties SANTE-2016-12020-REV4
- 27)- Guidance for the identification of endocrine disruptors in the context of regulations (EU) No 528/2012 and (EC) No 1107/2009 - Pre-publication version - Drafted by EFSA and ECHA staff, with support from JRC - 07 June 2018 ;
- 28)- Editorial, Scientifically unfounded precaution drives European Commission's recommendations on EDC regulation, while defying common sense, well-established science and risk assessment principles, *Fd. Chem. Toxicol.*, 2013; 62; A3-A4 ;
- 29)- Enquête EXPPERT 1. Quelles expositions aux insecticides perturbateurs endocriniens au quotidien ? Générations Futures, 19 mars 2013 ;
- 30)- Enquête EXPPERT 2. Des pesticides interdits et des perturbateurs endocriniens (PE) dans des fraises. Générations Futures, 9 juillet 2013 ;
- 31)- Enquête EXPPERT 9. Exposition aux perturbateurs endocriniens : 7 personnalités de l'écologie font analyser leurs cheveux, Générations Futures, 23 février 2017 ;
- 32)- Enquête EXPPERT 10. Des pesticides perturbateurs endocriniens dans l'alimentation des européens, 4 septembre 2018.