

Annexe 3 : Contributions écrites des membres du groupe de travail

ANNEXE 3.1 : Contribution du groupe interalliances « Aviesan Allenvi Athena » et du Conseil scientifique du PNRPE



Recommandations sur la recherche sur les perturbateurs endocriniens

La recherche sur les perturbateurs endocriniens représente un enjeu sociétal et scientifique très important pour les raisons suivantes : 1) leurs effets sanitaires et environnementaux, avérés ou suspectés, affectent des fonctions vitales, 2) ce sont des produits courants dont l'exposition est, pour beaucoup, très prévalente en population générale; 3) ils peuvent agir de manière combinée, 4) ils représentent un nouveau mécanisme de toxicité qui pourrait s'avérer généralisable à d'autres perturbations (neuronales, immunologiques, etc.), 5) il y a une réelle préoccupation internationale et une volonté de réglementation et la France doit jouer son rôle dans ce contexte, 6) plusieurs secteurs industriels sont concernés, notamment par la recherche de substituts.

Dans le domaine des PE tout particulièrement, la recherche fondamentale a joué un rôle essentiel dans la révélation de la toxicité et l'aide à la décision publique. Elle n'est cependant pas suffisante et une valorisation des découvertes doit permettre de développer de nouveaux tests de toxicité, de les valider et ultérieurement de les utiliser dans l'évaluation et la prévention. Par ailleurs, la problématique des perturbateurs endocriniens peut justifier des recherches au niveau du génie des procédés et au niveau de l'ingénierie de la remédiation qui ne seront abordés dans le cadre d'autres programmes.

Les recommandations portent sur 1) les priorités de recherche, 2) la structuration et le financement de la recherche.

1) Priorités de recherche

-Le mécanisme d'action et les effets sanitaires des PE. Les PE ont un mécanisme d'action original puisqu'ils interfèrent avec les mécanismes physiologiques et entraînent ainsi une toxicité. Les profils de dose-effet inhabituels inaugurent un nouveau type de mécanisme par perturbation. Les approches encouragées en toxicologie et écotoxicologie sont celles des voies ou réseau de toxicité, de biologie systémique, d'épigénétique et celles qui ciblent des phases vulnérables du cycle de vie des individus (fœtus, puberté), les effets transgénérationnels, les effets des mélanges ou les traits d'histoire de vie clés pour la dynamique des populations dans l'environnement. En épidémiologie, les approches privilégiées sont les études longitudinales incluant la période fœtale et des études en population explorant les effets transgénérationnels et les mécanismes épigénétiques. Elles pourraient s'appuyer sur des cohortes environnementales qui devraient être soutenues.

-Les PE dans l'environnement. Si on en estime le nombre à près de huit cents, on

connait très peu les PE présents dans l'environnement et l'organisme humain. Un effort doit être fait pour développer les outils de détection des PE in situ en couplant notamment les outils biologiques, notamment ceux de l'épidémiologie et de la toxicologie et les techniques de chimie analytique. Ces méthodes, devront s'intéresser à l'ensemble des systèmes hormonaux potentiellement atteints, chez l'homme et la femme ainsi qu'au sein de la faune et la flore des milieux naturels. Des outils devront être développés aussi bien pour les voies d'exposition environnementales qu'alimentaires. Ces recherches devront être accompagnées d'efforts de validation et de normalisation internationale des outils afin de rendre possible la connaissance de l'ensemble des expositions aux PE.

- **Les produits de substitution.** Les PE soulèvent la question des produits de substitution et de leur sécurité (notamment pour le bisphénol A). Des projets pluridisciplinaires devront associer des chimistes développant de nouvelles molécules adaptées aux usages des PE et des toxicologues impliqués dans l'anticipation de leurs effets potentiels. Ces derniers iront bien au delà des exigences réglementaires actuelles. Des consortiums entre la recherche publique et l'industrie seront encouragés sur ce volet notamment, dans un cadre respectant les exigences d'indépendance, de transparence sur les effets toxiques et de confidentialité sur les innovations.

- **Analyse des comportements et analyses socio-économiques.** Une meilleure connaissance des comportements des consommateurs constitue une étape importante pour mieux cibler les actions de santé publique. Plus généralement, des analyses socio-économiques sont nécessaires pour mieux évaluer les coûts des actions (et de l'absence d'action) sur le court et surtout sur le long terme.

- **Détoxication et Bioremédiation.** Même si la prévention demeure le moyen le plus efficace de limiter les effets des contaminants de l'environnement, des recherches doivent être prévues pour favoriser la détoxication des organismes et proposer les bases d'une bioremédiation. Ces travaux nécessitent une meilleure connaissance du métabolisme des composés chimiques chez l'homme et dans différentes espèces qui peuvent contribuer à la bioremédiation.

2) Structuration et financement de la recherche

Le Programme national de recherche sur les perturbateurs endocriniens (PNRPE) a vocation à couvrir l'ensemble du champ de recherche pertinent pour une stratégie nationale perturbateurs endocriniens. Le PNRPE a sollicité la communauté scientifique par trois fois en 2005, 2008 et 2010. Cela a permis de financer 31 projets de recherche pour un montant de 4,3 M€. Ces projets ont déjà produit plusieurs dizaines de publications. Selon la nature des programmes, le financement des projets sur les PE pourra provenir de différentes sources et agences. Le PNRPE devra s'assurer que l'ensemble des orientations importantes soit couvert.

Proposition : Un effort significatif devra être entrepris afin de doter le PNRPE de **façon récurrente et régulière**. Le recrutement de personnels et le soutien aux plateformes technologiques devra être assuré par les organismes et établissements de recherche et d'enseignement supérieur.

Une action complémentaire du PNRPE pourrait, dans le cadre de l'animation du programme,

organiser et financer la participation d'experts français dans les instances internationales, notamment parmi ceux dont les projets émarginent au programme. Ces experts seraient ainsi porteurs de positions fondées sur les résultats de recherche nationaux et devraient, bien évidemment, en rendre compte. Cette action sera d'autant plus facile que les Alliances et le PNRPE parviendront à structurer une recherche de très haut niveau dans le domaine.

Eric Vindimian, Robert Barouki, Rémy Slama,

Allenvi, Aviesan, PNRPE

ANNEXE 3.2 : Contribution de l'INERIS

Capacités et développement nécessaire du secteur public pour la validation de méthodes d'essai.

Les capacités publiques nationales ne sont pas à ce jour organisées de façon à développer, valider des méthodes, ni à réaliser des essais –contrairement à ce qui peut se passer par exemple aux Etats-Unis.

La réflexion du groupe interalliance a identifié des efforts recherche allant vers la mise au point de tests pour prédire la toxicité, et juge nos laboratoires bien armés pour concevoir des tests, mais peu adaptés pour valider les méthodes de manière à pouvoir les proposer à l'OCDE, ou à un niveau correspondant aux exigences de la stratégie européenne, ou encore d'une normalisation CEN ou ISO. Le groupe a jugé qu'un laboratoire national de pré-validation serait particulièrement utile pour cette étape, qu'il augmenterait la valorisation de la recherche française et enfin qu'il devrait être associé à Antiope, mais il doit surtout être hébergé par un organisme, comme l'Ineris.

Ce centre n'est cependant pas la seule nécessité.

Une meilleure utilisation des outils et efforts de recherche pour la toxicologie prédictive.

Les récentes infrastructures de recherche sur les sciences du vivant offrent des outils de qualité pour faire progresser la toxicologie. Leur utilisation par les équipes publiques et privées en toxicologie doit être facilitée. Par ailleurs les compétences peuvent être fédérées. Le groupe interalliances a travaillé dans cette direction dès 2011 en proposant un projet « grand emprunt ». Bien que celui-ci n'ait pas été retenu, le travail de structuration et recensement a continué, avec l'actualisation des compétences de 30 plateaux et plateformes. Cet effort permet d'approcher l'exhaustivité et doit être encouragé dans le sens d'un approfondissement sur les PE, de l'élargissement à l'ensemble des plateformes sur les sciences du vivant, et faire avancer le sujet des conditions économiques d'accès.

Développement dans le monde académique d'unités à vocation opérationnelle.

Les exigences de valorisation de la recherche dans les laboratoires publics qui peuvent concevoir des essais ne sont pas normalement compatibles avec un travail de mise au point au sens très pratique (« kit » ou protocole standardisé). Encore moins à des participations répétitives à des protocoles de comparaison ou validation. Des unités de « prestation » analogues à ce qui existe en physique ou chimie peuvent être conçues en toxicologie et ecotoxicologie. Ces équipes (qui devront être majoritairement BPL), permettront de renforcer la représentation de la France dans les instances de validation européennes et mondiales.

Création d'un centre de prévalidation.

Un tel centre doit comprendre des équipes et des équipements suffisants pour la réalisation des essais proposés, pour la simulation numérique, mais aussi d'essais plus complexes. C'est une des raisons qui orientaient vers l'Ineris (exemples à l'Ineris ; capacité de modélisation QSAR et capacité d'essais animaux BPL comme dans l'infrastructure « animex ») permettant de les valider. Il doit aussi gérer des bases de données sur les effets des substances et résultats d'essais, y compris les résultats à haut débit (génomique, protéomique, métabolomique, comme imagerie haute résolution). L'équipe doit maîtriser l'ensemble des approches et être reconnue internationalement, et le centre ne saurait donc rassembler toutes les compétences et outils et doit donc faire fonctionner un réseau. Parmi les fonctionnalités on notera les suivantes :

- Structurer l'évaluation de la pertinence (un essai prédit bien un effet) et l'intérêt de l'intérêt du test proposé (nouveau, utile, plus rapide...) au besoin par des essais plus globaux
- Accompagner les équipes externes dans les processus de mise au point technique (conseils, savoir faire, bancs d'essais...).
- Organiser les étapes classiques de la validation d'essai ou de stratégies : répétabilité, reproductibilité, preuve du concept (essai sur substances positives et négatives), et statuer sur leur valeur.

Il est critique que cette phase soit jugée crédible à l'échelle internationale. C'est ce qui donnera une valeur aux résultats de validation.

- Porter ou faire porter les essais et méthodes dans des instances internationales.

De plus le centre se devra de transférer les technologies vers les opérateurs. Il jouera un rôle clé dans la recherche translationnelle.

Mise en œuvre des essais et du centre.

Ces efforts sont importants. Il faut les dimensionner, ce qui dépendra des demandes publiques nationales et internationales comme des demandes privées.

L'ampleur du projet, mais aussi la nécessité d'un accès à l'ensemble des données disponibles demandera une articulation avec les efforts de l'industrie.

Il est utile de rappeler qu'en l'absence d'opérateurs privés ou publics pour réaliser les essais et mettre en œuvre les stratégies d'essai ces efforts ne seront pas très productifs.

P. Hubert. Directeur des Risques Chroniques. INERIS.

Texte pour la réunion du 25 avril 2013.

ANNEXE 3.3 : Contribution de l'InVS

Projet de stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens

*Surveillance épidémiologique concernant
les impacts sanitaires avérés ou suspectés
des expositions aux perturbateurs endocriniens
dans la population générale française*

Actions proposées :

- 1. Mettre en œuvre à intervalles réguliers des études de biosurveillance en population générale, incluant le dosage de biomarqueurs d'exposition aux perturbateurs endocriniens identifiés comme prioritaires.**
- 2. Poursuivre la surveillance épidémiologique d'indicateurs cliniques et biologiques d'impacts sanitaires en lien éventuel avec les perturbateurs endocriniens : indicateurs de la fonction reproductive humaine (masculine et féminine), cancers, fonction thyroïdienne, diabète, état nutritionnel.**
- 3. Mettre à profit les synergies entre surveillance épidémiologique et études épidémiologiques à visée étiologique (voir contribution Aviesan/Allenvi concernant ces études).**

Contexte des actions proposées et description détaillée

Les perturbateurs endocriniens (PE) sont suspectés d'être à l'origine d'effets et de pathologies aussi diverses que des malformations congénitales, des cancers (testicules, sein, utérus...), le diabète, l'obésité, les troubles de la fertilité ou de la reproduction, des troubles du comportement ou des troubles de l'immunité.

Dans le champ de l'épidémiologie, on peut par conséquent envisager deux types d'actions :

- Celles qui visent à décrire la répartition spatiale et temporelle de ces effets avérés ou suspectés (survenue de pathologies mais aussi effets précoces détectables biologiquement), afin notamment d'être en mesure d'en surveiller les tendances et d'évaluer les politiques de prévention : **surveillance épidémiologique**. Dans le cas d'agents chimiques ubiquitaires tels que les perturbateurs endocriniens, cette surveillance épidémiologique peut être envisagée de façon large, de telle sorte qu'elle englobe également la **surveillance des imprégnations au moyen d'études de biosurveillance humaine** ;
- Celles qui visent, au moyen d'études observationnelles en population, à étudier les liens entre l'exposition aux perturbateurs endocriniens et le risque de survenue de ces effets ou pathologies : **études épidémiologiques à visée étiologique** ; Les contributions concernant spécifiquement ces études

étiologiques sont contenues dans les propositions des alliances Aviesan et Allenvi.

Surveillance des imprégnations par les perturbateurs endocriniens

Le caractère ubiquitaire de l'exposition aux PE (contaminants des aliments, de produits de consommation multiples, des milieux environnementaux - air, eau, sol...) rend difficile la caractérisation des expositions humaines à ces substances sur la seule base de leur mesure dans les différents milieux. Aussi, le dosage de biomarqueurs d'exposition humaine à ces composés est particulièrement pertinent. Deux démarches à visée de surveillance des imprégnations sont actuellement menées par l'Institut de veille sanitaire (InVS) dans le cadre du programme national de biosurveillance :

- Surveillance des imprégnations des mères et de leurs nouveaux-nés. Fondée sur l'échantillon des mères incluses dans la cohorte Elfe pour lesquelles des prélèvements biologiques, réalisés en maternité sont disponibles en quantités suffisantes, cette étude vise à décrire les niveaux d'imprégnation par différents biomarqueurs, dont un certain nombre de PE : notamment le BPA (qui devrait être dosé pour 1 800 mères), différents phtalates (1 000 mères), différents métaux (1 000 mères), pesticides dont les pyréthriinoïdes (1 100 mères), PCBs (500 sujets), dioxines (500 sujets), PBDE (500 sujets) et composés perfluorés (500 sujets). Les premiers résultats seront disponibles à partir de 2014.
- Surveillance des imprégnations en population générale dans le cadre de l'étude ESTEBAN (Environnement, SanTé, Biosurveillance, Activité physique, Nutrition). Cette étude est une enquête transversale de biosurveillance couplée avec des examens de santé et un volet nutritionnel portée par l'InVS. Le volet biosurveillance permettra la description et le suivi (par répétition des enquêtes) des niveaux d'exposition de la population (enfants et adultes) résidant en France métropolitaine pour une centaine de substances retenues au regard de leurs impacts présumés et/ou observés sur la santé, dont de nombreux PE (BPA, phtalates, métaux, pyréthriinoïdes, PCBs, dioxines, PBDE et composés perfluorés,...). Le terrain démarrera début 2014 et les premiers résultats pourront être disponibles à partir de 2015.

De plus, l'InVS s'apprête à publier (publication prévue en mai 2013) les résultats détaillés du volet environnemental de l'étude nationale nutrition-santé (ENNS) pour le dosage des PCB non *dioxin-like* et d'un certain nombre de pesticides : organochlorés, organophosphorés et pyréthriinoïdes. Ces composés sont pour la plupart et à divers degrés des perturbateurs endocriniens. Cette étude permet de disposer des premières valeurs de référence françaises en population générale pour certains métaux et pesticides, de les comparer avec les résultats déjà observés en France ou à l'étranger et d'analyser les déterminants de l'exposition.

Ces résultats, et ceux qui seront produits dans le cadre du programme national de biosurveillance fourniront ainsi une première description des imprégnations de la population générale française par certains perturbateurs endocriniens. Au-delà, afin d'être en mesure de suivre dans le temps les évolutions de ces imprégnations, et d'apprécier l'efficacité des mesures de réduction des niveaux d'exposition qui feront probablement l'objet de plusieurs actions de la Stratégie nationale perturbateurs

endocriniens, il est important de pérenniser la mise en œuvre à intervalles réguliers d'études de biosurveillance en population générale, incluant le dosage de biomarqueurs d'exposition aux perturbateurs endocriniens identifiés comme prioritaires.

Surveillance épidémiologique des effets et pathologies en lien avéré ou suspecté avec les perturbateurs endocriniens

La surveillance de santé publique peut être définie comme « le processus de collecte systématique, organisé et continu de données de santé, ainsi que leur analyse, interprétation, dissémination dans une perspective d'aide à la décision et d'évaluation » (Thacker et al. 1989).

Objectifs

Ainsi, dans le contexte des perturbateurs endocriniens, la surveillance des effets multiples et multifactoriels, dont ils sont susceptibles d'augmenter le risque de survenue peut permettre de répondre à plusieurs objectifs :

- **Estimer l'importance des phénomènes de santé concernés** et les caractériser (en termes de lieu et de temps) : lorsqu'il s'agit de pathologies constituées, elles sont multifactorielles, et les données sur les effets sanitaires des PE demeurant parcellaires, la connaissance du nombre de cas en lui-même ne renseignera pas sur la part qui peut être attribuée à l'exposition aux PE. Toutefois, la connaissance de l'importance de ces phénomènes de santé peut fournir des éléments de contexte, à même de replacer la question des perturbateurs endocriniens parmi les autres sujets de santé publique environnementale, voire dans le champ de la santé publique ;
- **Évaluer les tendances dans le temps et dans l'espace** : le suivi des tendances temporelles (et spatiales) peut permettre de détecter des phénomènes émergents, conduisant à la génération d'hypothèses qui peuvent ensuite faire l'objet de recherches épidémiologiques à visée étiologique ;
- **Contribuer à l'évaluation des politiques de lutte et de prévention.**

Outils

Les dispositifs de surveillance peuvent prendre de multiples formes, s'appuyant notamment sur le recueil de données de façon active, ou au contraire sur la remontée passive de données en provenance de différentes sources.

Parmi les dispositifs de surveillance des pathologies, on peut citer les registres, qui constituent un recueil continu et exhaustif de données nominatives intéressant un ou plusieurs événements de santé dans une population géographiquement définie. Ils constituent des dispositifs de veille et de surveillance indispensables, notamment pour évaluer la prévalence et l'incidence de certaines pathologies : en effet, l'exhaustivité de l'enregistrement des cas et les procédures de récoltes de données garantissent des bases de données de haute qualité.

L'utilisation des bases de données médico-administratives (PMSI, SNIIRAM) ou d'autres bases alimentées en routine à des fins autres que la surveillance

épidémiologique constitue un autre mode de collecte de données utiles à la surveillance épidémiologique.

L'ensemble de ces moyens combinés peut contribuer à la surveillance des effets et pathologies en lien avéré ou suspecté avec l'exposition aux perturbateurs endocriniens.

Surveillance épidémiologique d'indicateurs cliniques et biologiques de la fonction reproductive humaine en lien avec les perturbateurs endocriniens

Au cours des années 1990, plusieurs études ont mis en évidence une baisse de la qualité du sperme humain, notamment une méta-analyse des données de pays industrialisés (Carlsen et al. 1992). En 2001, le Danois Niels Skakkebaek a émis l'hypothèse que cette baisse était l'une des manifestations d'un trouble du développement des organes génitaux masculins durant la période fœtale, le syndrome de dysgénésie testiculaire (TDS ou *testicular dysgenesis syndrome*). Les autres manifestations de ce syndrome, dont l'existence est toujours discutée, seraient les malformations urogénitales du petit garçon (cryptorchidie et hypospadias) et le cancer du testicule, les trois composantes du syndrome pouvant être associées à des degrés divers. Ce syndrome serait la conséquence d'une exposition de la mère à de faibles doses de perturbateurs endocriniens.

Il apparaît donc nécessaire de mettre en place une surveillance épidémiologique fiable et durable de la fonction reproductive humaine pour analyser et comparer les tendances temporelles et spatiales d'indicateurs sélectionnés pour leur lien avéré ou suspecté avec une exposition aux perturbateurs endocriniens.

A cette fin, les données disponibles en routine en France (PMSI, base FIVNAT, Sniir-AM...) ont été passées en revue afin d'évaluer la possibilité de construire des indicateurs reflétant les événements de santé pertinents : cryptorchidies et hypospadias, cancer du testicule, qualité du sperme. Ces indicateurs ont été construits et analysés pour les 3 premiers items, et l'analyse est en cours pour la puberté précoce.

L'InVS a pu ainsi construire des indicateurs pertinents pour plusieurs composantes du syndrome de dysgénésie testiculaire (cryptorchidies et hypospadias, cancer du testicule, qualité du sperme) avec les résultats ici brièvement rappelés :

- En France métropolitaine, période 1998-2008 (exploitation des données du PMSI) :
 - o Augmentation significative du taux d'interventions chirurgicales pour cancers du testicule de 2,5%/an
 - o Augmentation significative du taux d'interventions chirurgicales pour cryptorchidie des garçons de moins de 7 ans de 1,8%/an
 - o Augmentation significative du taux d'interventions chirurgicales pour hypospadias des garçons de moins de 7 ans 1,2%/an
- En France métropolitaine, période 1989-2005 (exploitation des données Fivnat)

- Diminution significative de la concentration spermatique de 1,9%/an dans un échantillon de 26 609 hommes en âge de procréer proche de la population générale
- Diminution significative de la qualité morphologique des spermatozoïdes, non quantifiable

Il est proposé de poursuivre de façon régulière la surveillance de ces indicateurs.

Les 7 registres de malformations congénitales qui existent actuellement sur le territoire national (qualifiés ou en cours de (re)-qualification), peuvent également contribuer à la surveillance épidémiologiques de certaines malformations pour lesquelles un lien avec les expositions aux perturbateurs endocriniens est suspecté.

Surveillance épidémiologique des cancers

Le dispositif de surveillance épidémiologique des cancers repose sur un partenariat entre le réseau français des registres du cancer (Francim), le service de biostatistique des Hospices Civils de Lyon (HCL), l'Institut de veille sanitaire (InVS) et l'Institut national du cancer (INCa), et s'appuie sur les données des registres et de mortalité (Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale - CépiDc-Inserm). Ce programme multi partenarial vise en particulier à produire et mettre à disposition régulièrement les indicateurs épidémiologiques essentiels (incidence, mortalité, survie, prévalence). Avec 17 registres de cancer généraux et 11 de cancers spécialisés, la couverture de la population des adultes par les registres de cancer est de l'ordre de 20 % ; les registres de cancer de l'enfant (tumeurs solides et hémopathies malignes) couvrant l'ensemble du territoire métropolitain.

En complémentarité et en articulation étroite avec le dispositif constitué par les registres, l'InVS développe un Système multisources de surveillance des cancers (SMSC) qui a vocation, à terme, de couvrir l'ensemble du territoire. Le principe du SMSC est de constituer une base nationale de données individuelles, anonymes et croisées à partir de plusieurs sources d'information (PMSI, ALD,...).

Cependant, si ces outils permettent de dégager des tendances d'évolution temporo-spatiale pour les pathologies concernés, l'absence de données précises d'exposition ne permet pas d'évaluer la part attribuable à l'exposition aux perturbateurs endocriniens. Concernant les registres, si dans leur format actuel ils sont indispensables au dispositif de surveillance, ce sont des outils limités en recherche dans le cadre de l'étude des effets des perturbateurs endocriniens. S'ils ont l'avantage d'avoir des données exhaustives, l'absence de données d'exposition en amont de la survenue de la pathologie limite leur intérêt dans cette problématique.

La multiplication des registres dans leur format actuel ne semble ainsi pas une solution adéquate pour répondre à la question des effets sanitaires des perturbateurs endocriniens. Pour que l'utilisation de données de registres puisse avoir un impact déterminant en recherche, au-delà de la surveillance, il faudrait (1) envisager des registres liés à des pathologies fortement (ou spécifiquement) associées à l'exposition aux PE, sous réserve que de telles pathologies existent (2) prévoir un recueil de données qui permette d'être renseigné sur les expositions au cours de la vie. Le dosage de biomarqueurs d'exposition ne serait pertinent à cette fin que dans le cas où des biomarqueurs rendant compte des expositions cumulées sur une

longue durée seraient disponibles pour le polluant considéré, ce qui n'est pas le cas la plupart du temps (certains PE comme les dioxines ou les PCB sont persistants dans l'organisme, mais tous ne le sont pas).

Surveillance épidémiologique d'indicateurs cliniques et biologiques d'autres impacts sanitaires en lien éventuel avec les perturbateurs endocriniens

Les perturbateurs endocriniens sont également suspectés d'avoir des impacts à d'autres niveaux.

Parmi ceux-ci, les perturbations de la fonction thyroïdienne.

Une augmentation de l'incidence des hypothyroïdies congénitales a été rapportée dans certains pays comme les Etats-Unis. Le lien avec les perturbateurs endocriniens est une hypothèse parmi d'autres. L'InVS réalise actuellement une étude temporelle rétrospective de cette pathologie sur la période 1984-2010 en lien avec l'association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE), chargée de son dépistage systématique à la naissance au niveau national. La mise en place d'une surveillance épidémiologique pérenne est envisagée.

De plus, certaines études ont montré des modifications biologiques des niveaux des hormones thyroïdiennes sans traduction pathologique (dysthyroïdies biologiques) en lien avec des variations d'imprégnation pour certains perturbateurs endocriniens. C'est pourquoi, l'exploitation des données concernant la fréquence des dysthyroïdies biologiques produites dans le cadre d'enquêtes transversales (Esteban notamment, cf. *supra*) pourraient présenter un intérêt majeur dans ce contexte. Il apparaît donc nécessaire de promouvoir la réalisation des dosages nécessaires au sein de ces enquêtes.

Le diabète fait également l'objet d'une surveillance spécifique mise en œuvre par l'Institut de veille sanitaire depuis 2001. Ce programme vise à fournir des indicateurs de fréquence, de gravité et d'évolution du diabète : et en particulier la prévalence, l'incidence, la mortalité et les tendances du diabète de l'adulte ainsi que ses caractéristiques (en particulier socio-économiques), le risque vasculaire associé et les complications du diabète chez l'adulte. Les enfants font l'objet d'un dispositif de surveillance spécifique.

L'InVS met également en œuvre un système de surveillance nutritionnelle, portant à la fois sur les consommations alimentaires, l'activité physique et la sédentarité ainsi que sur divers marqueurs de l'état nutritionnel (incluant notamment des mesures directes de poids et de taille et la réalisation de prélèvements biologiques). L'étude Esteban (cf. *supra*) comprendra dans son volet nutritionnel l'ensemble de ces 3 axes (consommations alimentaires, activité physique, état nutritionnel).

Ces dispositifs de surveillance en population générale n'excluent bien sur pas la mise en œuvre de dispositifs spécifiques de populations professionnelles qui pourraient être particulièrement exposées aux perturbateurs endocriniens.

Articulations avec les études épidémiologiques à visée étiologique

Les dispositifs de surveillance peuvent contribuer à la recherche, soit par leur capacité à générer des hypothèses qui peuvent être intégrées dans des travaux de recherche, soit en contribuant par la collecte de données en routine qu'ils impliquent à constituer un « socle » sur lequel des recueils de données *ad hoc* permettent la mise en œuvre d'études étiologiques.

C'est par exemple le cas des registres de morbidité. Quelle que soit la pathologie considérée, les données détenues par les registres et exploitables pour l'évaluation des expositions sont limitées (adresse à la déclaration du cas le plus souvent). Ces données peuvent suffire pour l'évaluation de certaines expositions environnementales (exemple des travaux menés dans le cadre de l'étude Géocap se fondant sur les données du registre des hémopathies malignes de l'enfant au sujet des liens entre proximité aux installations nucléaires et leucémie). Elles demeurent toutefois insuffisantes lorsque l'exposition qui doit être évaluée est fortement conditionnée par des comportements individuels, ou survient bien antérieurement à la déclaration de la maladie, voire correspond à une exposition cumulative sur une longue période.

Aussi, des recueils de données *ad hoc* complémentaires doivent être mis en œuvre dans le cadre de dispositif d'études étiologiques.

ANNEXE 3.4 : Contribution de Michèle RIVASI, députée européenne

Bonjour,

voici une première contribution de Michèle Rivasi (voir note succincte ci-dessous). Il ne s'agit que de premiers éléments de réponse, qui pourront être étoffés par la suite. En effet, davantage de temps serait nécessaire pour faire de véritables propositions sur la stratégie nationale en cours d'élaboration.

Elle souligne la qualité de la proposition de la DGPR et est de façon globale d'accord avec le document de travail présenté le 22 mars dernier.

Elle vous propose d'utiliser comme modèle (à traduire en français) les fiches de la campagne de prévention pour femmes enceintes faites par le ministère de l'environnement danois sur l'exposition des bébés et enfants en bas âge (voir pdf): et http://www.mst.dk/English/Chemicals/endocrine_disruptors/combined_effects_two_years_old_children/combined_effects_two_years_old_children.htm et http://www.mst.dk/NR/ronlyres/FE3B1D94-B3F2-4CBD-ABC4-D1B24158C26F/0/65000_english.pdf

Ainsi que le site de WECF pour les parents qui attendent un enfant avec des conseils pratiques : <http://www.projetnesting.fr/>

Michèle Rivasi propose de privilégier une **approche par les milieux**, dans lesquels on retrouve les substances à caractère perturbateur endocrinien et de mettre en avant dans un premier temps les cibles sensibles comme **les femmes enceintes et les enfants**.

En effet, prendre un par un les milieux auxquels nous sommes exposés et répertorier les substances qui s'y trouvent et sont dangereuses pour la santé est une première étape qui permettrait en outre de sensibiliser le grand public facilement.

De façon générale, il faut s'assurer que les **Ecolabels**, qui permettent aux consommateurs de choisir des produits sans perturbateurs endocriniens, sont véritablement fiables (il y a des doutes en ce qui concerne l'écolabel européen).

Les milieux de vie :

1) **Dans la salle de bain** : les produits cosmétiques contiennent des PE, il est recommandé d'utiliser ceux estampillés d'écolabels reconnus et bios. L'eco-label Swan (au Danemark) permet d'éviter butylparaben, propylparaben, isobutylparaben, isopropylparaben, triclosan... Eviter d'utiliser les cosmétiques qui contiennent des parfums, éviter les teintures capillaires, et restreindre l'utilisation du parfum de façon générale.

2) **Dans la maison en général** : veiller à se débarrasser des produits chimiques que l'on ramène chez soi en aérant, en passant régulièrement l'aspirateur, en faisant la poussière régulièrement, en évitant la fumée de cigarette. Eviter l'utilisation de sprays de peintures, les vernis. Eteindre les appareils électroniques lorsque l'on ne les utilise pas. Privilégier l'utilisation de produits d'entretiens avec un éco-label de qualité

3) **Dans la cuisine** : la nourriture contient un grand nombre de produits chimiques, mais en quantités infimes. On ajoute des substances par le biais d'emballages inadéquats et d'ustensiles de cuisine qui peuvent être constitués de revêtements "pollués". C'est pourquoi il faut laver les nouveaux ustensiles avant utilisation.

4) **Sur le lieu de travail** : l'employeur doit s'assurer que le travailleur (femme enceinte en particulier) n'est pas exposé aux produits chimiques. Il doit veiller à la ventilation du lieu de travail.

5) **Pour les bébés** : utiliser des produits sans parfums et avec eco-label pour la toilette et ne pas les utiliser tous les jours sur la peau. Vérifier les produits de puériculture (eco label). La femme qui allaite doit veiller à bien nettoyer les produits qu'elle mange et doit éviter la consommation de poissons carnivores (thon, saumon) qui contiennent beaucoup de substances chimiques bio-accumulées. Penser à varier son alimentation. N'utiliser des médicaments ou compléments alimentaires qu'après avis du médecin.

Il convient d'adopter une méthodologie liée au danger et non au risque.

Bien cordialement,

Célia Fontaine pour Michèle Rivasi

ANNEXE 3.5 : Contribution de France Nature Environnement (FNE)



Mme José Cambou

Secrétaire nationale - Pilote du réseau Santé Environnement

Contribution de FNE pour la Stratégie Nationale des perturbateurs endocriniens

- Prise en compte des PE à la fois sur le volet impact sur la santé, mais aussi avec leur impact sur l'environnement, les écosystèmes.
- Analyse et inspiration de la démarche européenne indispensable, mais il faut que la France soit une réelle force de proposition, un réel modèle sur cette démarche à la fois novatrice et indispensable. Mutualisation + proposition.
- Présenter cette stratégie comme une partie de la réponse à toute une série de maladies chroniques montantes, notamment pour alimenter le volet communication, sensibilisation.
- La stratégie va s'inscrire dans la démarche Reach, il faut donc que la France propose plus que ce qu'elle ne fait jusqu'à présent.
- Veiller à toutes les importations hors Europe pour ne pas passer à côté d'une bonne part du problème.
- Soutenir les substitutions volontaires, les changements de procédés et tirer les leçons des expériences existantes type BPA.
- Bien définir dès le départ les modes de financement de la SNPE.
- Intégration dans la démarche PNSE et PRSE.
- Pour la partie information, inclure les acteurs du tissu économique dès le départ de la démarche pour une meilleure appropriation de l'outil. Sinon, veiller à la bonne diffusion des informations et prévoir un volet formation des professionnels notamment.
- Dans l'attente de décisions, application du principe de précaution et de transparence sur l'utilisation de PE, avec une nécessaire priorisation pour les substances dont on sait déjà qu'elles sont les plus problématiques.
- Demande de participation des industriels, si ce n'est sur le partage des données, au moins sur leurs priorités et attente pour bien les intégrer au processus dès le départ.



ANNEXE 3.6 : Contribution de WECF France

Contribution de WECF France à la Stratégie Nationale Perturbateurs endocriniens

En prévision de la réunion du 25 avril 2013

La Stratégie Nationale Perturbateurs endocriniens est une opportunité pour la France de mettre en œuvre des actions pionnières visant à **réduire les expositions aux perturbateurs endocriniens pour protéger la santé publique et les écosystèmes de leurs impacts**, par une approche globale. WECF attire l'attention sur la nécessité de progresser autant que possible de manière concertée avec les Etats membres qui ont entamé des démarches similaires, tels que le Danemark ou la Suède, puisque toute action à l'échelon européen a une portée plus efficace. Enfin, WECF souligne les apports de l'approche de l'Anses dans le domaine de l'évaluation du bisphénol A, tels que la prise en compte des faibles doses et des fenêtres d'exposition critique, dans les récents rapports publiés.

Remarques sur les 4 axes stratégiques identifiés lors des précédentes réunions :

Axe n°1 Poursuivre les efforts de recherche et de surveillance

WECF soutient l'analyse des Alliances Aviesan et Allenvi portant sur le **renforcement nécessaire de la présence de scientifiques français dans les instances internationales et européennes** de recherche sur les perturbateurs endocriniens.

WECF recommande la mise en place de **registres pour l'ensemble des pathologies dans lesquels les perturbateurs endocriniens sont mis en cause**, allant au-delà des troubles de la reproduction, et portant également sur les pathologies touchant le système reproducteur féminin, qui restent largement moins documentées que les pathologies du système reproducteur masculin.

WECF recommande la mise en place de **programmes de biosurveillance de dimension européenne**, permettant à la fois de mettre en commun les ressources de plusieurs Etats membres et de mener des programmes d'envergure avec des moyens conformes aux objectifs des programmes, pour assurer une utilisation optimale des ressources.

WECF souhaite encourager la recherche et le développement de modèles de tests non animaux fiables pour déterminer les effets des perturbateurs endocriniens sur la santé humaine.

WECF recommande de tenir compte de la réalité des expositions, et de renforcer des recherches sur **les expositions combinées à plusieurs substances issues, même à faibles doses, issues de sources multiples d'exposition, pouvant être simultanées**.

Axe n°2 : Accélérer les travaux d'expertise

WECF recommande :

- Le développement **d'outils d'évaluation permettant de déterminer les effets des expositions à des mélanges de substances**,
- La prise en compte du constat que les perturbateurs endocriniens peuvent **rendre impossible la fixation d'un seuil d'exposition pouvant être qualifié de sûr**, en raison de leurs effets à des doses particulièrement faibles,
- L'élargissement des travaux d'expertise à des voies d'exposition telles que les **voies respiratoire et cutanée**, à côté des voies traditionnelles telles que la voie d'exposition alimentaire,
- La prise en compte accrue des travaux en sciences sociales dans les travaux d'expertise,
- L'évaluation adéquate des produits de remplacement de certains PE, eux-mêmes suspectés d'agir comme des PE.

Axe n°3 : Développer un encadrement réglementaire adapté

Concernant l'élaboration de **critères de définition réglementaire des perturbateurs endocriniens**, WECF insiste sur les points suivants :

- la nécessité de ne pas donner aux mécanismes d'action une place prépondérante qui aboutirait à reporter les actions de prévention et mesures de précaution à la connaissance des mécanismes d'action des substances PE.
- la prise en compte des effets épigénétiques et transgénérationnels dans la définition.

Afin **d'accélérer l'identification des perturbateurs endocriniens**, WECF recommande **l'utilisation et le croisement des données existantes** en matière de perturbateurs endocriniens et le croisement des listes de perturbateurs endocriniens établies par différents organismes au cours des dernières décennies tels que :

- Base de données TedEx (The Endocrine Disruption Exchange) – 840 substances PE
- Liste des substances prioritaires élaborées par l'Union Européenne dans le cadre de la 1^{ère} Stratégie PE – 564 substances, dont 147 considérées persistantes dans l'environnement et produites en gros volumes et 66 classées en catégorie 1 (preuve d'activité PE sur au moins 1 espèce) –
- Liste SIN de l'ONG ChemSec, comprenant 22 perturbateurs endocriniens, tel qu'envisagé par la DGPR.

Il serait souhaitable **de substituer à l'approche de la réglementation par « substance » une approche par « famille de substances »**, afin d'une part d'assurer une cohérence accrue des mesures prises, en tenant compte des éléments récents des rapports d'évaluation des alternatives du BPA par l'Anses, *« au regard de leurs analogies structurales avec le bisphénol A et leurs potentiels oestrogéniques, la plus grande précaution dans l'utilisation de ces composés en tant que tels et/ou comme substitués du BPA est requise. Des innovations, en termes de nouvelles alternatives sont attendues dans les différents domaines d'utilisation sous réserve de leur innocuité. »*¹.

¹*Substances reprotoxiques et perturbateurs endocriniens- Composés de la famille des bisphénols : bisphénols M, S, B, AP, AF, F et BADGE, Rapport d'expertise collective, mars 2013, p. 200*

WECF soutient **l'approche de protection prioritaire des publics sensibles**, tels que les femmes enceintes, enfants en bas âge et personnes fragiles, et recommande également l'utilisation de **tous les outils réglementaires existants** pour assurer la cohérence des mesures envisagées :

- **Règlement REACH** : outre des propositions de restriction envisagées, WECF encourage la France à l'inscription de substances sur la liste de substances candidates au classement comme d'effet équivalent aux substances extrêmement préoccupantes (article 57 (f)). A ce jour, seules
- **Directive Sécurité des Jouets** : une révision de la directive pour couvrir la catégorie « perturbateurs endocriniens » est souhaitable, WECF a demandé à la France de porter cette mesure au plan européen,
- **Règlements Produits Phytopharmaceutiques et Biocides**,
- Directive sur les **expositions professionnelles des femmes enceintes** 92/85/CEE,
- Réglementations portant sur les dispositifs médicaux,
- Autres outils législatifs appropriés pour assurer un traitement global de la problématique des perturbateurs endocriniens.

WECF souhaiterait voir émerger des propositions visant à couvrir **plusieurs aspects à ce jour non présents dans la stratégie perturbateurs endocriniens** :

- Les mesures visant à **identifier et réduire la pollution des milieux naturels (air, eau, sols) par les perturbateurs endocriniens**, WECF encourage la France à prendre des mesures au niveau national malgré la récente non-inscription de plusieurs perturbateurs endocriniens sur la liste des substances prioritaires de la Directive-cadre sur l'eau.

- Les mesures de gestion et techniques de développement du décontamination/traitement/stockage approprié des déchets contenant des perturbateurs endocriniens (tels que les plastiques contenant du bisphénol A par exemple),
- Les mesures d'incitation économique et de promotion des alternatives non toxiques et non chimiques aux substances PE qui privilégient la réduction des risques à la source,

Axe 4 : Renforcer l'information vers les parties prenantes et le grand public

WECF insiste particulièrement sur cette dimension : **à ce jour, en France, le grand public souffre d'un déficit en matière d'information sur les perturbateurs endocriniens présents dans les produits de consommation et l'environnement quotidien.** WECF a pu constater, par son travail de terrain, et d'élaboration d'outils de communication et de sensibilisation cette situation, et le besoin pressant d'information des publics.

WECF recommande de **cibler les actions d'information prioritairement** en direction des femmes en âge de procréer, femmes enceintes, jeunes parents, soit **autour de la période périnatale.** A ce titre, le PNSE II et le PNSE III sont des outils qui permettront de mettre en œuvre des actions allant dans ce sens.

1) INFORMATION du grand public :

En particulier, il est nécessaire de :

- **Développer de supports d'information adaptés aux besoins pratiques du grand public**
Futurs et jeunes parents, femmes enceintes,
Grands-parents souvent relais d'information disposés à creuser un sujet,
Associations de protection de l'enfance, des droits des femmes, et plus largement **associations travaillant hors du champ santé/environnement.**
Assurer la diffusion des informations existantes à grande échelle - au moyen de campagnes de sensibilisation à grande échelle, impliquant des **outils tels que des spots télévisés, messages radio, campagnes d'affichage publics à grande échelle.**
- **Rattraper de manière urgente le retard pris par la France dans ce domaine**
- **Impliquer les relais d'information** tels que professionnels de santé, de la petite enfance, et plus largement professions au contact des jeunes parents **dans cette diffusion,**
- **Mettre en place un numéro vert ou une plate-forme internet,** dont la publicité auprès du public sera assurée, **permettant au grand public de disposer d'une interface ou d'un interlocuteur pour obtenir des réponses claires ;**
- **Soutenir les actions visant à développer des outils appropriés, interactifs et pédagogiques** dans ce domaine.

Lors de la période de transition visant à supprimer les expositions aux perturbateurs endocriniens, un étiquetage des produits de consommation est souhaitable :

- La proposition d'un **label femmes enceintes doit s'assurer d'être compréhensible,**
- **L'inscription dans le carnet de maternité et le carnet de santé** de mises en garde sur l'utilisation des substances PE.

2) Formation des professionnels de santé et autres relais d'information :

WECF recommande de **combler l'écart grandissant existant entre l'état des données scientifiques sur les PE et le déficit d'information des professionnels de santé** sur le sujet :

- D'intégrer la santé environnementale et la dimension « perturbateurs endocriniens » dans la formation initiale des médecins,
- De former les professions paramédicales et relais tels qu'encadrants de la petite enfance à ces problématiques,

- De former les professionnels au contact des consommateurs, tels que les personnels de vente en particulier sur des produits tels que les pesticides, biocides, les produits de décoration d'intérieur, mobiliers, produits alimentaires, etc. identifiés comme sources potentielles de substances perturbateurs endocriniens. L'information du grand public serait ainsi renforcée.

Note rédigée le 19 avril 2013

ANNEXE 3.7 : Contribution de la Société Française de Santé et Environnement (SFSE)



Propositions de la Société Française de Santé et Environnement (SFSE) pour la stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens :

La question de l'impact sur la santé des produits chimiques naturels ou artificiels à faible dose, en mélange et pendant toute la vie dont la vie fœtale se pose depuis de nombreuses années. Cependant, c'est la découverte des effets « perturbateurs endocriniens » de certaines substances chimiques qui a conduit la communauté scientifique à remettre en question les approches traditionnelles de l'évaluation des risques des produits chimiques. Il est apparu depuis une dizaine d'années que le paradigme de la relation dose-effet, base de l'évaluation réglementaire des dangers des produits chimiques, devait être reconsidéré dans de nombreux cas. En effet, la relation entre la dose d'exposition et les effets indésirables peut être non linéaire et peut varier selon les périodes de la vie, en particulier au cours de la gestation. C'est le cas des perturbateurs endocriniens. En outre les co-expositions qui sont le cas général dans l'environnement peuvent amoindrir ou renforcer des effets sanitaires qui apparaissent souvent à distance. Une autre interrogation importante concerne les effets trans-générationnels des perturbateurs endocriniens. Ceci est prouvé pour certains médicaments et fortement suspecté pour certains polluants environnementaux.

Dans ce contexte, la SFSE se félicite de l'initiative de la conférence environnementale, qui vise à mettre en place une stratégie nationale interministérielle sur les perturbateurs endocriniens. Cette initiative doit permettre de renforcer et d'élargir les actions amorcées dans le PNSE2. La SFSE considère que cette thématique doit être un des axes prioritaires du PNSE3. Ses propositions concernant les différents axes stratégiques sont les suivantes :

1. Axe « poursuivre les efforts de recherche et de surveillance »

En accord avec les recommandations du groupe de suivi du PNSE2 sur les risques émergents

- Renforcer la recherche de pathologies associées et pas seulement dans le domaine de la reproduction.
- Poursuivre les efforts engagés en ce qui concerne les mécanismes d'action.
- Développer la toxicologie prédictive et les nouveaux outils dérivés de la recherche en biologie moléculaire afin de mieux définir les effets.
- Poursuivre le développement de méthodes d'essai permettant de définir le caractère "perturbateur endocrinien" d'une substance.

- Développer des indicateurs globaux "d'effet cocktail", afin de caractériser l'effet des mélanges de substances.
- Développer des biomarqueurs d'effets spécifiques des perturbateurs endocriniens, et une surveillance épidémiologique d'indicateurs d'impacts sanitaires pouvant être associés aux PE.
- Développer la biosurveillance humaine, en particulier à travers l'enquête ESTEBAN pour la description et le suivi du niveau d'imprégnation de la population française. Elle devrait permettre d'obtenir un indicateur d'exposition global aux perturbateurs endocriniens.
- Développer la surveillance environnementale, afin de détecter les perturbations chez certaines espèces dites "sentinelles", qui auraient pu être exposées à des substances.
- Renforcer les recherches sur les produits de substitution.

Il est important que des financements pérennes, à travers un appel à projet de recherche ambitieux et une incitation claire venant des organismes de recherche, permettent à la communauté scientifique française de se mobiliser. Le PNRPE devrait être conforté et élargi.

2. Développer un encadrement réglementaire adapté

- Poursuivre la participation française aux groupes de travail internationaux sur le sujet, notamment à l'OCDE, pour définir une liste de substances prioritaires afin de concentrer les efforts sur les substances les plus préoccupantes.
- Mutualiser les efforts au niveau européen pour définir des critères et des tests d'évaluation du caractère « perturbateurs endocriniens » en particulier dans le cadre de REACH.
- Développer une réglementation spécifique pour les PE dans l'eau potable, dans l'alimentation, les produits cosmétiques et d'hygiène corporelle et tous les objets dont les jouets au contact des enfants.
- Porter une attention particulière aux perturbateurs endocriniens d'origine naturelle, notamment ceux qui sont utilisés en agriculture biologique, qui peuvent donner aux consommateurs une fausse impression de sécurité.

3. renforcer la communication vers les parties prenantes et le grand public

- Renforcer la formation initiale et continue en direction des professionnels de santé
- Introduire dans la formation initiale des enseignants, des agronomes, des chimistes, des architectes et des urbanistes un enseignement sur les risques sanitaires d'origine environnementale.
- Prendre des initiatives pour développer la culture du risque en direction du grand public et des médias.

ANNEXE 3.8 : Contribution du Réseau Santé Environnement (RES)



Contribution à l'élaboration de la Stratégie Nationale sur les Perturbateurs Endocriniens

I. Contexte et enjeux

Pour le RES, il apparaît primordial que la Stratégie Nationale sur les Perturbateurs endocriniens puisse non seulement s'appuyer sur les travaux scientifiques de référence et les discussions politiques en cours à l'échelle européenne et internationale concernant les PE, mais également s'inscrire dans le cadre plus large de réflexion critique en matière de santé publique et de gestion des substances chimiques.

Nous souhaitons ainsi qu'en préambule soit fait explicitement référence aux documents suivants :

- Contexte santé publique : La mise en évidence de la perturbation endocrinienne et des liens avec le déclenchement potentiel de maladies chroniques graves revêt un intérêt particulier dans le contexte d'une santé mondiale mise en péril par ce que l'OMS désigne comme une « épidémie de maladies non transmissibles », devenue le facteur principal de morbidité/mortalité dans tous les Etats quel que soit leur niveau de développement.
 - i. Déclaration politique adoptée par 193 chefs d'état dans la cadre de l'Assemblée Générale de l'ONU du 19-20 septembre 2011¹
 - ii. Rapport OMS « Global burden of disease » mise à jour de 2004 (éd. 2010)²
- Contexte environnemental : L'exposition aux produits chimiques perturbateurs endocriniens s'inscrit dans le cadre plus large de la contamination généralisée des milieux, de la chaîne alimentaire et des populations animales et humaines, conséquence de l'*intensification* non maîtrisée et sous-encadrée des produits chimiques dans l'économie mondiale. Si le problème est accentué par la présence de substances persistantes et bioaccumulables, historiques ou encore en usage, il ne se limite cependant pas à ces seuls produits (exemple du bisphénol A). La réforme chimique européenne est encore très récente et l'ignorance toxique prévaut toujours sur la vaste majorité des substances disponibles sur le marché. Si l'abattement des pollutions industrielles a nettement progressé ces dernières décennies en UE, le

¹

http://www.un.org/ga/search/view_doc.asp?symbol=A/66/L.1&referer=http://www.un.org/fr/ga/ncdmee-ting2011/documents.shtml&Lang=F

² http://www.who.int/topics/global_burden_of_disease/en/

système repose encore largement sur des limites d'émission (par paramètres globaux) qui ne permettent pas l'émergence significative de procédés bénins et moins émissifs, ni l'optimisation des circuits de matière. Mieux évalués, les coûts directs et indirects de cette situation doivent permettre de prendre des décisions non seulement écologiquement mais aussi économiquement rationnelles.

- i. Global Chemicals Outlook 2013 « *Vers une gestion rationnelle des produits chimiques* », PNUE³
- ii. « *Signaux précoces et leçons tardives, vol II* » (2013), Agence Européenne de l'Environnement⁴

• Perturbateurs endocriniens : le RES invite à prendre en considération

- i. La déclaration de l'Endocrine Society « *Endocrine-disrupting chemicals and public health protection: a statement of principles from The Endocrine Society* », septembre 2012⁵
- ii. Les deux rapports pour la CE coordonnés par le Pr. Andreas Kortenkamp « *Etat de l'art de l'évaluation des perturbateurs endocriniens* »⁶ et « *Etat de l'art sur la toxicité des mélanges de substances chimiques* »⁷.
- iii. La résolution du Parlement européen du 14 mars 2013 sur la protection de la santé publique contre les perturbateurs endocriniens⁸
- iv. Le rapport du Joint Research Center issu des travaux du Expert Advisory Group coordonné par la DG Environnement⁹.

Pour le Réseau Environnement Santé, la prise en compte de ces textes de référence doit conduire le gouvernement à considérer la SNPE comme une politique prioritaire de santé publique et de protection environnementale avec pour objectif la réduction autant que possible de l'exposition humaine et environnementale aux perturbateurs endocriniens.

Une telle politique doit se traduire en termes de ressources financières et humaines adaptées et d'outils susceptibles d'affecter et/ou de réorienter d'autres champs de

3

³ <http://www.unep.org/hazardoussubstances/Portals/9/Mainstreaming/GCO/Rapport%20Synthese%20FR%20HDEF.pdf>

⁴ <http://www.eea.europa.eu/publications/late-lessons-2>

⁵ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22733974>

⁶ http://ec.europa.eu/environment/endocrine/documents/4_SOTA%20EDC%20Final%20Report%20V3%206%20Feb%202012.pdf

⁷ http://ec.europa.eu/environment/chemicals/pdf/report_Mixture%20toxicity.pdf

⁸ <http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?pubRef=-//EP//TEXT+TA+P7-TA-2013-0091+0+DOC+XML+V0//FR>

⁹ <http://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/bitstream/111111111/28127/1/lbna25919enn.pdf>

l'action gouvernementale (recherche, industrie, agriculture).

La Loi de Santé Publique 2013 doit être convergente avec les objectifs de la SNPE et acter un changement de paradigme en santé publique qui parte de l'épidémie de maladies chroniques et non plus seulement des facteurs de risque individuels. La SNPE doit également s'inscrire comme un axe du volet Santé Environnement de la Stratégie Nationale de Santé.

Enfin, il nous paraît important que la SNPE rappelle en préambule que la reconnaissance des liens entre santé de l'homme et santé de l'écosystème doit constituer un axe majeur de la transition écologique.

II. Axe 1 -« Poursuivre les efforts de recherche et de surveillance et développer des stratégies de rémediation »

En addition aux propositions émises par les Alliances, le RES invite les parties prenantes à considérer les points suivants :

- Développer la recherche sur les expositions en milieu professionnel.
- Prévoir un volet « recherche citoyenne » avec budget ad hoc pour l'initiative citoyenne pour abonder les projets de collectivités territoriales comme l'Ile-de-France (PE désignés grande cause régionale 2013) ou des acteurs sociaux comme la Mutualité. Ces projets sont essentiels pour permettre une appropriation citoyenne de l'enjeu des PE.
- Recherche académique : Priorité à la recherche sur l'épigénome et aux interactions des différents facteurs d'environnement (physiques, stress et sociaux) sur l'épigénome
- Surveillance
 - Etudes de Cohortes : avec prise en compte de l'exposition dès la grossesse et pas seulement à la naissance
 - Etudes de cohortes chez l'adulte pour l'ensemble des pathologies chroniques

Par ailleurs, le RES suggère les programmes ciblés suivants, indispensables pour accompagner le changement de paradigme des politiques de santé publique et de protection environnementale :

- TOXICOLOGIE
 - Développement des outils de détection a priori du potentiel de PE
 - Evaluation du potentiel de PE sur l'ensemble des hormones et pas seulement celles étudiées à ce jour (sexuelles, thyroïdiennes, tissu adipeux)

- Construire des indicateurs d'évaluation globale du risque (effet cocktail)
- CHIMIE VERTE : développer la recherche française.

Les besoins de conception de substances/matériaux EDC-free soulignent les lacunes actuelles de la France dans le domaine de la Chimie verte (au sens des 12 principes énoncés par Paul Anastas). Ce concept désigne de manière inappropriée en France une chimie des agroressources, dans la perspective de fournir de nouveaux débouchés à l'agriculture productiviste (toujours dépendante d'intrants d'origine fossile), ou une chimie des catalyseurs, porteuse de gains de productivité. Les questions essentielles de non-toxicité, de devenir environnemental ou de durabilité globale ne sont pas traitées au risque de voir la France accumuler un retard considérable préjudiciable en termes scientifiques et économiques. D'autres entreprises européennes et d'autres pays hors UE se positionnent pour bénéficier des opportunités ouvertes par Reach. L'avenir de la chimie française est en jeu et la SNPE doit fournir une opportunité de rattrapage tant pour la recherche que pour notre tissu industriel.

- ECONOMIE : Développer des méthodologies d'évaluation des coûts directs (sanitaires, environnementaux) et indirects (PIB) des PE. A mesure que l'implication des PE dans l'épidémie de maladies chroniques semble se confirmer, des scénarios de projection économique permettraient de considérer de manière équitable et responsable les conséquences de l'inaction : une société dont la morbidité croissante pourrait inverser la courbe de l'espérance de vie, faire exploser les coûts de prise en charge, tout en étant confrontée à une baisse de la fertilité et du QI moyen, est elle durable ? Et d'ores et déjà, quelle proportion de notre PIB est détournée par les coûts directs et indirects des maladies chroniques liées aux PE ? L'absence d'instruments économiques adaptés fausse le débat démocratique au profit d'indicateurs obsolètes qui ne reflètent pas la globalité de la situation.
- MEDECINE ENVIRONNEMENTALE : Développer la recherche clinique en Médecine environnementale. (Proposer la création d'un département santé environnement au sein de la Haute Autorité de Santé pour définir les meilleures pratiques) :
 - diagnostic
 - biomonitoring / protection des personnes vulnérables des atteintes liées à une exposition aux PE
 - protocoles de detoxification (exemple des populations imprégnées au chlordécone) et de correction de l'épigénome
 - Développement de la recherche autour de la modification de l'épigénome
- REMEDIATION ENVIRONNEMENTALE : elle constitue historiquement un point faible de la politique environnementale française (à comparer avec celle de nos voisins allemands ou suisses) malgré une recherche de qualité sur la caractérisation des sites contaminés (sédiments des bassins fluviaux, sols pollués, hotspots). Un programme de décontamination des milieux pourrait être initié dans la cadre de la SNPE sur des sites iconiques à forte résonance d'exposition humaine ou environnementale (chlordécone aux Antilles, PCB du bassin du Rhône) permettant aussi des études économiques sur les coûts comparés de la remédiation et de la

prévention (voir à ce sujet les exemples positifs cités dans le rapport OMS-PNUE ou le rapport de l'EEA).

III. Axe 2 -« Accélérer les travaux d'expertise »

- Tests OCDE :
 - contribuer au développement de tests adéquats à la détection de la PE (compléter les protocoles EATS et ajouter d'autres organes cibles),
 - contribuer à une révision générale des protocoles d'essais pour tenir compte de l'exposition tout au long de la vie en particulier intra-utérine,
 - définition d'indicateurs globaux prenant en compte de l'effet cocktail.
- Développer l'expertise en
 - expologie : analyse des filières + contamination des milieux,
 - transport/transfert de pollutions,
 - outils d'évaluation économique,
 - transformation des procédés (cf exemple de la production de résines polyépoxy ou de papier thermique sans bisphénol)
- Le projet de SNPE doit mentionner les pathologies autres que celles touchant uniquement à la reproduction : cancer, maladies métaboliques, troubles du comportement, ...

IV. Axe 3 -« Développer un encadrement réglementaire adapté »

La réglementation des substances chimiques relève en premier lieu des compétences et des lois communautaires. Néanmoins, il apparaît clairement que de nombreux points de blocage risquent de limiter le champ et l'impact de la politique européenne en matière de perturbation endocrinienne et/ou d'en ralentir l'application : hostilité/frilosité de plusieurs Etats-membres influents (Allemagne, Grande-Bretagne), faible appétit réglementaire des autres, changement de paradigme toxicologique non acté par l'EFSA (et dans une moindre mesure par le RAC de l'ECHA), poids des habitudes et influences au sein de la DG SANCO, lenteur des procédures (Reach), ...

Avec la loi BPA et le projet de loi sur les phtalates/parabènes/alkylphénols, la France s'est rapprochée des pays les plus volontaires (Danemark, Suède, Belgique) tout en influençant positivement l'agenda européen et international et en légitimant l'urgence d'agir sur les PE.

Le Réseau Environnement Santé souhaite que cette dynamique réglementaire proactive se poursuive et voit dans la SNPE le laboratoire d'une politique européenne plus ambitieuse plutôt qu'un simple groupe miroir. C'est pourquoi nous encourageons les autorités françaises à faire valoir une position précautionneuse et préventive dans les discussions

communautaires en cours tout en initiant sans attendre des actions de contrôle sur les PE pour lesquels suffisamment de preuves scientifiques sont disponibles.

IV.1. Définition réglementaire des PE

- Rejeter une définition réglementaire des PE calquée sur celle de l'OMS (guidée par des besoins différents, d'intérêt scientifique) qui exige un triple niveau de preuve (preuve d'un mode d'action endocrinien, une preuve d'effet grave, un lien de causalité prouvé entre les deux) et défendre une approche plus en accord avec le principe de précaution permettant l'action préventive dans un contexte d'incertitude.
- Refléter le paradigme toxicologique particulier des PE en 5 points, basé sur l'endocrinologie, qui exclut toute notion de seuil (conformément à la résolution du Parlement européen) :
 - 1) la période fait le poison
 - 2) courbe dose-effet non monotone
 - 3) latence des effets
 - 4) effets transgénérationnels
 - 5) effet cocktail
- Rejeter tout critère d'exclusion sur la base de l'activité (potency) visant à créer une frontière réglementaire arbitraire et non fondé scientifiquement, entre substances endocrinologiquement actives (EAS), non soumises à la législation, et perturbateurs endocriniens¹⁰.
- Défendre l'adoption de trois catégories de PE en similitude avec la classification CMR selon le degré de certitude scientifique in vivo/in vitro : les catégories 1 et 2 feraient l'objet de mesures de contrôle (substitution des PE existants, refus d'autorisation de substances PE) ; la catégorie 3 conduirait à des exigences des tests et de données supplémentaires, à des actions de vigilance et à des obligations d'information. Il faut noter que sans catégories 2 et 3 suffisamment souples pour tenir compte de données exclusivement in vitro / in silico, il sera impossible de créer un cadre de prévention dans le domaine des cosmétiques dont la législation exclut maintenant les tests sur animaux.

IV.2. Sort réglementaire des PE

- Plaider pour que la révision prochaine de REACH aligne, sous le régime de l'autorisation, le sort réglementaire des PE (catégories 1 et 2) avec celui des PBT, vPvB et CMR sans seuil (voie de la substitution) en lieu et place du dispositif au cas

¹⁰ http://reseau-environnement-sante.fr/wp-content/uploads/2012/04/Synthese_reglementation_PE.pdf

par cas, très exigeant et non spécifique aux PE, prévu par l'actuel article 57f.

- Pesticides/biocides : Réexamen immédiat des substances actives PE déjà commercialisées.
- Cosmétiques : ajuster la réglementation pour pallier à l'interdiction des tests sur animaux en fonction de l'option retenue pour la réglementation des PE. Toute substance endocrinologiquement active (suspectée sur la base de tests in vitro / in silico même si elle échappe à une définition réglementaire plus fermée des PE) doit être bannie des produits de parfumerie et de cosmétologie, car il n'y a dans ce cas aucun bénéfice par rapport à un risque.
- Directive-cadre sur l'Eau : faire inscrire les PE prioritaires (sur base de veille environnementale) sur liste des substances à éliminer d'ici 2025, dresser une liste complémentaire pour seconde phase, adosser un mécanisme de taxation pollueur-payeur. Définir des indicateurs globaux de potentiel oestrogénique androgénique, thyroïdiens et anti-pour juger de la qualité d'une eau.
- Résidus pharmaceutiques et médicamenteux : développer un volet spécifique dans la révision de la stratégie européenne sur les PE. Il est probable que l'action réglementaire doive se concentrer dans un 1^{er} temps en aval (épuration des rejets urbains et industriels) plutôt qu'à la source (substitution). Néanmoins, il est crucial de ne pas exclure les produits pharmaceutiques de la réflexion communautaire.

Par ailleurs, il paraît incontournable de redéfinir complètement le référentiel d'évaluation des risques pour le cas des PE. La révision des règles fondatrices de l'EFSA ou la revue de REACH et du fonctionnement de l'ECHA qui doivent intervenir cette année sont autant d'opportunités de questionner et réviser ce référentiel. Pour son implication sur le cas controversé du BPA et sur les travaux en cours sur les courbes dose-réponse non monotones, l'Anses est bien positionnée pour porter scientifiquement une telle réforme.

IV.3. Poursuivre les initiatives à l'échelle française :

- Étendre l'interdiction du BPA en cohérence avec le rapport de l'Anses : à d'autres supports (papier thermique, dispositifs médicaux, jouets, cuves et procédés agroalimentaires ...) et aux autres substances de la famille bisphénol (BADGE en réfection de canalisation, BPS dans les applications similaires aux usages restreints du BPA, autres, ...)
- Phtalates : reprendre au minimum la proposition danoise sur DEHP/DBP/BBP/DIBP, envisager son extension à d'autres phtalates individuels et/ou en mélange.
- Dresser une matrice des priorités pour envisager des actions réglementaires sur d'autres familles en croisant :

- Par niveau d'informations disponibles : liste SIN (22), liste TEDx (870), liste UE en cours d'actualisation (>600), ...
 - Par familles présentes dans l'environnement : PE persistants/bioaccumulables, PE ubiquitaires non persistants (intensité d'usage), PE en usages dispersifs (biocides, pesticides). Liste non exhaustive : retardateurs de flamme bromés, perfluorés, phtalates, dioxines bromées, triclosan, organoétains, muscs polycycliques, ...
 - Par source d'exposition : dispositifs médicaux, jouets/puériculture, cosmétiques, alimentation (matériaux de contact, transformation, pratiques agricoles), air intérieur (matériaux, mobilier), usages dispersifs non agricoles
 - Par cibles : femmes 16-40 en milieu professionnel, femmes et enfants d'agriculteurs, ...
- Eau potable : établir un critère de potabilité basé sur un indicateur de perturbation endocrinienne (en lien avec les critères de qualité des eaux évoqués pour la DCE).

V. Axe 4 -« Stimuler l'offre et la demande pour des substances et procédés EDC-free »

Dans l'esprit de transition écologique voulu par la Conférence environnementale, la SNPE doit se doter d'un volet économique et industriel pour compléter l'approche réglementaire par des démarches volontaires.

V.1. Stimuler la demande

Dans l'attente de mesures réglementaires plus strictes, des mesures incitatives pour faire émerger le marché du EDC-free sont à envisager :

- Etiquetage PE :
 - Public général (protéger femme enceinte et fœtus) : priorité à l'alimentation et aux cosmétiques
 - Publics vulnérables : priorité aux jouets et articles de puériculture (nourrissons, enfants) et aux dispositifs médicaux (néonatalité, malades)
- Mettre en place des politiques d'approvisionnement/achat au sein des services de l'Etat, des collectivités et des établissements accueillant du public (en priorité établissements scolaires, périscolaires, et hospitaliers).

V.2. Aide aux entreprises

Entreprises / industries : développer la culture de l'innovation via le critère protection de la santé et de l'environnement et avec l'implication des associations sectorielles, centres techniques, chambres de métier, CCI ...

- Outils de sensibilisation et d'information (helpdesk)
- Outil d'assistance à l'inventaire des PE
- Aide à la conception EDC-free : voir, par exemple, la méthodologie TiPED¹¹¹¹
- Soutien R&D et/ou financier (sur base de redistribution de la taxe) sur les produits et procédés de substitution et l'épuration des effluents
- Valoriser des filières d'excellence française : L'avance française sur la restriction du BPA dans l'alimentation doit être positivée en associant les acteurs économiques dans la valorisation et la promotion des produits alimentaires BPA-free à l'exportation. Des efforts volontaires en cosmétologie, autre filière d'excellence en France, pourraient faire l'objet d'une réflexion similaire.

V.3. Outils fiscaux :

- Pollueur-payeur : assiette fiscale de l'écotaxe étendue à la production, l'utilisation et l'émission de PE :
 - pour financer la R&D substitution,
 - en particulier, pour financer des stratégies d'épuration en aval des résidus médicamenteux/pharmaceutiques,
 - participer aux objectifs de réduction des déchets à la source et de détournement de l'incinération et de la mise en décharge, procédés émetteurs de PE (dont plusieurs PBT).
- **Redevance de 0.1% du CA** : En sus d'une déclinaison du principe pollueur-payeur aux PE, il est nécessaire d'envisager une **redevance générale**, au titre des obligations qui pèsent sur l'Etat (et donc les contribuables) pour assurer la sécurité chimique, la produit de laquelle permettrait garantir une source pérenne de financement de la recherche et de l'expertise publiques (agences), d'en réduire la dépendance aux aléas politiques et économiques et d'assurer une meilleure indépendance d'expertise. La redevance pourrait être fixée autour de **0.1% du chiffre d'affaires** des industries concernées (chimie en tant que source prioritaire, agroalimentaire en tant que vecteur prioritaire). Cette réflexion doit être initiée à l'échelle nationale et portée auprès de l'UE et de la communauté internationale (elle a déjà fait l'objet de discussions informelles portées par la société civile en marge de la réunion SAICM de septembre 2012).

¹¹ <http://www.tipedinfo.com/>

VI. Axe 5 -« Information et formation des parties prenantes – communication au grand public »

Pour un certain nombre d'acteurs-clés, la sensibilisation ne suffit pas. Il est nécessaire d'envisager des opérations de formation :

- auprès des professionnels de santé,
- auprès des professionnels du risque, cad des métiers qui sont amenés à intégrer de plus en plus les paramètres écologiques et sanitaires dans leur démarche : ingénieurs (dont chimistes), architectes, urbanistes, ...
- auprès des associations et autres acteurs citoyens de la société civile susceptibles de servir de relais vers le grand public ou des publics-cibles (par ex, défavorisés)

Il est important de développer une communication positive en direction du grand public sur les gains de santé et environnementaux à attendre d'une politique de réduction de l'exposition aux PE.

VII. Dispositions horizontales aux politiques de santé publique et de protection environnementale

Les outils suivants ne sont pas spécifiques aux perturbateurs endocriniens. La SNPE a néanmoins besoin de s'appuyer sur des indicateurs fiables tant pour caractériser les expositions et leurs impacts que pour pouvoir évaluer, dans le futur, les progrès obtenus. Elle a également besoin d'outils structurants pour avoir prise sur les politiques de santé publique et économiques. Par ailleurs, les enjeux des perturbateurs endocriniens sont suffisamment élevés pour justifier que la SNPE puisse initier un tel investissement qui se révélera profitable à d'autres objectifs de santé environnementale, de santé publique et de protection de l'environnement.

- **Création de l'Institut de Veille Environnementale** pour pallier à la disparition de l'IFEN et répondre au déficit de connaissance des expositions : cette décision actée au Grenelle de l'environnement n'a toujours pas été mise en œuvre.
- **Développement des registres par pathologies et des registres de jumeaux** pour identifier, caractériser et cartographier les impacts sanitaires d'origine environnementale.
- **Création d'un Institut de Recherche en Santé Environnement (IRSE)** sur le modèle du NIEHS américain.
- **Création d'un centre de recherche appliquée** consacré à la réduction des émissions, rejets et déchets industriels et assurant la participation de la société civile et du grand public à l'image du TURI (Toxics Use Reduction Institute) au Massachussets.

Paris, le 22 avril 2013

Contacts : André Cicolella, Yannick Vicaire

ANNEXE 3.9 : Contribution de WWF - France



*pour une planète vivante**

WWF France
Bois de Boulogne
1, Carrefour de Longchamp
75016 - Paris

Standard : 01 55 25 84 84
Direct : 01 55 25 84 82
Fax : 01 55 25 84 74
iautissier@wwf.fr

Propositions du WWF--France pour la stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens
par Hélène Roche, présidente du CS du WWF--France, représentant le WWF--France

Un effort intégré et coordonné est nécessaire pour réduire l'implication des perturbateurs endocriniens dans le déclin des populations sauvages et l'altération de la diversité biologique. Les PE induisent un problème global qui doit trouver une solution globale : la santé de l'homme est liée à l'état sanitaire de son environnement.

Nous souhaitons une information claire, une amélioration des connaissances par un développement sensible de la recherche en écotoxicologie et une réglementation cohérente.

1 – Développer la communication et l'information

L'information du public doit être axée sur les liens étroits entre la santé humaine et la dégradation de son environnement. Elle doit intégrer la notion de processus de perturbation dans les organismes animaux par opposition à celle de létalité (toxicité = mortalité).

Les régulations hormonales perturbées par des substances chimiques chez la faune « sauvage » induisent des effets sur le développement, la métamorphose (hermaphrodisme chez les amphibiens), la croissance, la reproduction, le sex--ratio (+ de 60% de certaines espèces de poissons de la Seine sont des femelles), l'immunologie, les pathologies (les anguilles du delta du Rhône sont majoritairement atteintes de tumeurs cancéreuses), des troubles neurocomportementaux (les insectes pollinisateurs perdent leur équilibre) et les modifications des traits d'histoire de vie (caractères impliqués dans la reproduction, la survie et l'adaptation au milieu). Par voie de conséquence cela conduit à une altération des liens trophiques, au déclin des populations et au bouleversement des communautés, donc à la dégradation de la diversité biologique mais aussi et surtout à la perte des **services écosystémiques**.

Le public doit être informé du possible transfert alimentaire par la consommation des organismes impactés. Il concerne la santé humaine mais aussi les échelons trophiques et notamment les super-- prédateurs. La bioaccumulation chez les animaux et l'éventuelle bioamplification pour les substances les plus lipophiles, constituent des menaces pour l'homme du fait de sa position au sommet de chaînes trophiques au même titre que l'ours polaire ou les rapaces...

2 -- Améliorer les connaissances

Les problématiques générées par les PE dans les écosystèmes sont spécifiques car elles concernent à la fois le milieu et les biocénoses.

Les données sont insuffisantes et les approches scientifiques peu développées, souvent en raison du coût et de la complexité des méthodes analytiques, d'où un besoin de financement approprié.

- Pour les écosystèmes

- sur le devenir des PE dans différents substrats, leur cycle chimique (produits intermédiaires de dégradation, métabolites, transformation, combustion, cocktail, ...) et leur demi-vie.

- sur le transfert global (loin de leur lieu d'émission), dans et par les différents substrats -- eau, atmosphère, sol.

- sur leur persistance et leur éventuelle rémanence qui peut être la cause d'une diffusion secondaire, lors d'épisodes climatiques violents, par exemple (cf pluies, fonte des glaciers).

- Chez les espèces

- sur les effets à très faibles concentrations (traces), chronicité, effet des mélanges (effet cocktail, potentialisation), les fenêtres de développement (larves, nymphe, juvénile, adulte,...) le transfert maternel et trans-générationnel.

- sur les impacts écosystémiques : Il ne s'agit pas seulement de risques pathologiques au niveau de l'individu, mais aussi de déséquilibres des populations et des communautés. Ainsi une altération hormonale comme la féminisation (ou masculinisation) ou le dérèglement de la métamorphose par exemple, peut conduire à une rupture au niveau d'un maillon d'une chaîne trophique ou à la disparition locale d'une espèce, qui verra son habitat annexé par une espèce moins sensible pouvant présenter un autre type de menace comme les espèces envahissantes ou des vecteurs de maladie.

Nous souhaitons un soutien efficient de la recherche scientifique afin de

- développer des méthodologies claires pour évaluer les risques (preuves) *in natura*

- développer des indicateurs fiables pour la surveillance des milieux soit par le développement de tests globaux sur la qualité d'un milieu (tests *in vitro* cellulaires, sur récepteur, sur bactéries, réactions chimiques ou physiques ou autres...), soit par des tests d'exposition en environnements contrôlés.

- développer des indicateurs *in silico* à l'aide de modélisations et d'intégration de paramètres existants ou à développer (NQE, QSAR par exemple) de manière à qualifier avec le plus de précision possible le niveau **écotoxique** d'un milieu.

- Inciter des recherches en biostatistiques, alimenter les bases de données et en permettre un libre accès à la communauté scientifique

-- Créer un institut de veille scientifique chargé conjointement de collecter les données, de les diffuser et éventuellement d'initier l'orientation des recherches

3 -- Règlementer

-- Intégrer la notion de caractère PE dans le cadre réglementaire (REACH, mise sur le marché, produits transformés)

-- Réduire le nombre des substances suspectées et informer les utilisateurs, indiquer l'origine de ces produits (substances--mères et substances--filles).

-- Identifier et lister les substances PE avérées et suspectées et informer

Sur plus de 850 substances suspectées très peu font l'objet d'études ou de prévention (pas de mention prévue dans la directive cadre sur l'eau) que ce soient des substances chimiques à usages variés, des substances médicamenteuses ou vétérinaires non utilisées ou non « épurées », des dérivés de traitement phytosanitaire, des plastifiants etc...

-- Diminuer le potentiel de diffusion dans l'environnement des phytosanitaires, biocides, POP, résidus de médicaments (ou déchets de tous ordre), par des informations précises sur les usages et les déchets, indiquées sur les emballages des produits proposés aux consommateurs.

Hélène Roche

Présidente du Comité Scientifique du WWF-France

ANNEXE 3.10 : Contribution de UIC-MEDEF



19/04/2013

Stratégie Nationale sur les Perturbateurs Endocriniens

Commentaires du MEDEF et de l'UIC sur le document de la DGPR visant la « priorisation des substances pour lesquelles proposer des actions réglementaires pour réduire l'exposition des personnes et de l'environnement à ces substances »

Référence du document commenté : Document de travail sur le projet de stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens ; « Modalités de priorisation des substances pour lesquelles proposer des actions réglementaires pour réduire l'exposition des personnes et de l'environnement à ces substances » (daté de mars 2013).

Rappel des positions clefs de l'industrie sur les PE

- Les entreprises tiennent à rappeler qu'elles sont **favorables à l'adoption d'une définition européenne basée sur celle de l'OMS, en prenant bien en compte chaque élément de cette définition, ce qui conduit à l'assortir de critères** (mode d'action, effets adverses, puissance de l'effet, sévérité, irréversibilité) permettant l'identification des perturbateurs endocriniens avérés. Les contextes d'application de cette définition pour les différents types de produits concernés doivent être appréciés selon les exigences attachées à chaque réglementation (REACH, PPP, Biocides, DM, Cosmétiques...).
- La définition attendue en 2013 doit conduire à l'identification des **perturbateurs endocriniens « avérés »** pour l'homme ou l'environnement qui permettra la mise en oeuvre de certaines dispositions réglementaires existantes (REACH, PPP, biocides...) **sans qu'il soit nécessaire à ce stade d'aller vers une catégorisation plus avancée** des PE « suspectés ». Cette catégorisation ajouterait de la confusion au processus d'identification.
- Par ailleurs, les éléments scientifiques disponibles à ce jour ne permettent pas de considérer par défaut l'ensemble des perturbateurs endocriniens comme des substances sans seuil. **Seule une évaluation substance par substance sur la base d'une approche « weight of evidence » peut permettre de statuer sur l'existence de seuils.**
- La perturbation endocrinienne correspond à des mécanismes d'action pouvant conduire à des effets sur la santé ou l'environnement lesquels peuvent être, **dans la plupart des cas, mis en évidence par les essais réalisés en application des réglementations, en particulier les essais listés dans les annexes VII à X de REACH.**
- Les entreprises se reconnaissent dans la stratégie d'évaluation des PE telle que préconisée par l'OCDE et considèrent que chaque méthode d'essai de façon individuelle a bien été validée. Elles estiment cependant que des **travaux restent encore à réaliser pour rendre cette stratégie totalement opérationnelle**, notamment en ce qui concerne la valeur prédictive des tests de screening.

Priorisation des PE

Pour les entreprises, une telle démarche de priorisation vise à identifier les perturbateurs endocriniens « avérés » qui devront faire l'objet d'une évaluation du meilleur mode de gestion des risques (best RMO) avec l'implication des parties prenantes.

Un tel processus de hiérarchisation ne peut se concevoir que dans un cadre européen déployé dans le contexte de la stratégie européenne (en cours de révision) et des réglementations européennes existantes. Il nécessite également la mise en place d'une coopération internationale dans le cadre des travaux supervisés par l'OCDE et un rapprochement avec les pays ayant engagé des travaux équivalents, en particulier l'US-EPA (Endocrine Disruptors Screening Program, EDSP). A noter que dans l'approche américaine, sur la base d'une liste de substances réglementées, l'ensemble des données disponibles (données bibliographiques, des dossiers toxicologiques, associées à des données complémentaires générées par les industriels à la demande de l'EPA) est analysé afin de pondérer chaque test par rapport à la démonstration d'un effet perturbateur endocrinien chez l'homme ainsi que son caractère prédictif.

Il apparaît que la sélection des PE serait plus pertinente en se basant d'abord sur les substances de façon à garantir une cohérence avec les approches réglementaires existantes. Cependant, l'approche « substance » qui conduit à ne prendre en compte que les données de danger associées ne peut être considérée comme suffisante pour opérer une priorisation. Les niveaux d'exposition humaine, en particulier celle des populations vulnérables, et environnementale doivent être pris en compte dans cette hiérarchisation.

Les entreprises entrevoient deux processus distincts de priorisation des perturbateurs endocriniens :

1. Programme coordonné européen d'évaluation

- Sur la base d'un **processus de sélection au niveau européen dans le cadre de la mise en oeuvre de la stratégie européenne** prenant en compte les critères de danger et d'exposition notamment des populations vulnérables, une sélection de substances potentiellement PE pourrait s'opérer dans le cadre ou en marge de la liste du CoRAP, sur propositions des Etats Membres. Dans ce contexte, il n'est pas acceptable que les listes proposées par certaines ONG soient la seule source de PE à prendre en compte. Pour les entreprises, il convient de s'appuyer d'abord sur la ou les listes émanant de programmes officiels d'évaluation scientifique (liste du BHK, par exemple) ;
- Après coordination entre les Etats Membres, **les substances seraient réparties entre les Etats volontaires pour réaliser leur évaluation de risques** dans le cadre d'un programme pluriannuel, tenant compte des données de danger et d'exposition ;
- L'évaluation diligentée par les Etats Membres ferait préalablement l'objet de l'établissement d'un **cadre méthodologique d'évaluation** prenant notamment en compte la stratégie de l'OCDE et d'autres initiatives prises au niveau mondial ;
- **La France aurait ainsi un lot de substances à évaluer** (évaluation par l'Anses) ;
- Les résultats des évaluations donneraient lieu à discussion entre les Etats Membres de telle sorte que **l'identification des PE avérés fasse consensus au niveau européen** ;

- **Les PE avérés donneraient lieu à une analyse de la meilleure option de gestion des risques** (best RMO) pour déterminer la voie réglementaire la plus pertinente à appliquer dans le cadre de REACH : autorisation/restriction, de dispositions sectorielles...).

2. Evaluation diligentée par les entreprises

- Sur la base des essais réalisés en application des réglementations existantes (REACH annexes VII à X, PPP, biocides...), certains éléments, lorsqu'ils sont concordants et basés sur une évaluation scientifique (weight of evidence), peuvent évoquer un mode d'action pouvant relever de la perturbation endocrinienne.
- Dans cette hypothèse, une évaluation complémentaire dont l'objectif premier est d'identifier des perturbateurs endocriniens avérés ou très fortement suspectés d'être à l'origine d'effet sanitaire sur l'homme ou l'environnement, peut être proposée. Elle serait alors du ressort des entreprises qui réaliseraient une mise à jour de leur dossier réglementaire (REACH...).
- Les stratégies de tests plus spécifiques du mode d'action PE manquant encore de robustesse (prédictivité, reproductibilité, disponibilité...), il n'est pas envisageable à l'heure actuelle de modifier les annexes de REACH pour y inclure des essais spécifiques PE à conduire de façon systématique.
- Cette approche « au cas par cas » et volontaire permettrait notamment de tester la validité de l'approche OCDE d'identification des PE avérés.

Annexe 3.11 Contribution Medef-UIC-Ineris



23/04/2013

Stratégie Nationale sur les Perturbateurs Endocriniens
Stratégie d'évaluation des Perturbateurs Endocriniens
Fiche «étude de faisabilité d'une plateforme public-privé »
INERIS – MEDEF – UIC

Eléments de contexte :

Dans le cadre du Groupe de travail dédié à l'élaboration de la Stratégie Nationale sur les Perturbateurs Endocriniens, la Direction Générale de la Santé et la Direction Générale de la Prévention des Risques ont demandé à l'INERIS, au MEDEF et à l'UIC d'établir une fiche conjointe explorant la faisabilité de la mise en place d'une « plateforme commune Public – Privé » destinée à la validation des outils nécessaires à la mise en œuvre d'une stratégie d'évaluation des Perturbateurs Endocriniens. Il y a peu de précédents dans ce domaine, de sorte que l'examen de la faisabilité de cette plateforme est une étape essentielle.

Sur la base des essais réalisés en application des réglementations existantes (REACH annexes VII à XI, PPP¹², biocides...), certains éléments lorsqu'ils sont concordants et basés sur une évaluation scientifique selon l'approche liée au poids de l'évidence (weight of evidence) peuvent évoquer un mode d'action pouvant relever de la perturbation endocrinienne.

Une évaluation spécifique dont l'objectif premier est d'identifier des perturbateurs endocriniens avérés ou très fortement suspectés d'être à l'origine d'effet sanitaire sur l'homme ou l'environnement peut être proposée. Il est alors déterminant que cette évaluation soit jugée recevable.

Dans l'état actuel des choses, hormis quelques grands groupes, les entreprises n'ont ni les ressources internes, ni accès à des CRO (Contract Research Organisation) leur permettant de mettre en œuvre les tests proposés dans la stratégie d'essais permettant de clarifier le statut de ces substances vis-à-vis de la perturbation endocrinienne.

Par ailleurs, les Etats-Membres pourraient se répartir l'évaluation de substances du point de vue de leur caractère perturbateur endocrinien potentiel dans le cadre d'une démarche coordonnée au niveau européen prenant en compte différents critères de hiérarchisation (exposition, populations vulnérables, marché...) et utilisant la même stratégie et les mêmes méthodes validées.

12

Produits de Protection des Plantes

A ce jour, la stratégie d'essai proposée par l'OCDE¹³ élaborée dans un contexte international avec la participation de nombreuses parties prenantes dont les entreprises fait consensus.

Cependant, si chacun des tests a été validé en tant que test individuel, la stratégie de test en tant que tel n'a été validée que sur un nombre réduit de substances et la valeur prédictive des essais de screening¹⁴ reste à évaluer. En d'autres termes, **il existe encore des travaux de validation pour rendre cette stratégie réellement opérationnelle et à la portée des entreprises, notamment des PME, il faut aussi qu'elle soit compatible avec les contraintes temporelles de l'évaluation et du screening.**

En France, l'INERIS, centre à une vocation appliquée, dispose d'une expertise en matière d'essais expérimentaux et de capacités de test et de modélisation prédictive. Il a développé des essais et épaulé des acteurs dans cette démarche et a participé aux travaux de l'OCDE, du CEN¹⁵ et de l'ISO¹⁶. Sans qu'il soit seul à avoir effectué des travaux dans ce domaine, il est engagé dans une démarche de validation (cf méthodes alternatives). Il s'agit ainsi d'un acteur pouvant jouer un rôle clef dans la validation opérationnelle d'essais et de la stratégie associée et dans leur transfert auprès des CRO nationaux et européens. La validation de la stratégie de testing devra également impliquer d'autres acteurs publics relevant notamment de la recherche (y compris académique) au sein d'un réseau dédié.

Proposition

Dans ce contexte, il est apparu pertinent d'examiner la faisabilité d'une plateforme commune Public-Privé.

Celle-ci doit à la fois relayer et accélérer les travaux européens voire internationaux visant à la validation de la stratégie d'évaluation des PE.

En effet, il va de soi que les travaux de validation coordonnés par cette plateforme doivent s'inscrire au minimum dans un cadre européen (dans le contexte de la stratégie révisée de la Commission) voire dans le cadre d'une collaboration internationale (OCDE).

A ce titre, il paraît pertinent de se rapprocher de l'US EPA¹⁷ (Endocrine Disruptors Screening Program, EDSP) ainsi que de la FDA¹⁸ et du NIEHS¹⁹ dont les travaux visent à approfondir et accélérer les programmes de screening prédictif et la validation de la stratégie OCDE à l'aide de plusieurs substances dont les données sont communiquées par les industriels.

Décisions à retenir dans ce cadre

-
- 13 Organisation de Coopération et de Développement Economique
14 Essais permettant une évaluation de premier niveau, souvent in silico ou in vitro
15 European Committee for Standardization

16 International Organization for Standardization
17 Environmental Protection Agency
18 Food and Drug Administration
19 National Institute of Environmental Health Sciences

- Gouvernance, responsabilités et modèle économique : recevabilité du modèle
 - Contribution des différents partenaires (INERIS, entreprises, autres) : intellectuelle, expérience dans les validations de tests, réflexion par rapport à la validation de la stratégie de tests, apport de données...
 - Mise en commun d'information en vue de la mise au point et de la validation d'outils et tests.
 - Propriété intellectuelle des résultats et règles de diffusion
 - Clarification des règles de coopération Public – Privé.
- Modalités de travail avec l'OCDE / collaboration internationale (US EPA) dans le cadre d'une action coordonnée européenne
- Usage et portée des validations faites par la plate-forme avant qu'elles soient entérinées par l'OCDE (ou équivalent).
- Définition d'une stratégie de filière pour les CRO nationaux.

Feuille de route

Le projet pourrait être déployé en deux phases :

1. **Une phase d'examen de la faisabilité** scientifique, technique et économique de la plateforme et, en fonction de cette évaluation,
2. **Une phase de mise en oeuvre comportant une phase pilote.**
 - Dimensionnement vis-à-vis du nombre de substances
 - Approfondissement de la validation de la stratégie de testing OCDE impliquant une coordination dans un cadre européen pour permettre une analyse fiable des résultats que chaque test peut produire et sur la pondération des résultats selon les différents types de tests réalisés lorsque le schéma complet de tests est disponible
 - Evaluation de la valeur prédictive des essais de screening
 - Définition des équipements nécessaires à ces évaluations
 - Guide de mise en œuvre des essais et de la stratégie d'essai
 - Faisabilité d'essais pré-validés - prévalidation de nouveaux essais
 - Analyse de l'offre nationale - utiliser les structures existantes, choisir un/des laboratoires de référence parmi ceux impliqués, d'une validation interlaboratoire et d'une assurance qualité
 - Contribution au transfert de technologie auprès de CRO nationaux (et européens dans le cadre d'une approche coordonnée européenne) - Formation d'opérateurs