

Perturbateurs Endocriniens

Management du dossier PE au niveau européen et national : décryptage de l'industrie chimique

Colloque CEREGE

02/02/2016

Aix-en-Provence

Patrick LEVY

MEDECIN CONSEIL DE L'UIC

PE : des enjeux majeurs pour les entreprises

- **Réglementaires** : les PE avérés vont rejoindre le lot des substances extrêmement préoccupantes...
- **Concurrentiel** : maintien/disparition de produits, substitution
- **Image et communication vers la chaîne en aval** : fortes attentes grand public conduisant à un repositionnement des entreprises
- **Stratégie à court, moyen en long terme**

Introduction

complexité du dossier

➤ Complexité scientifique

- Transposition des résultats expérimentaux à l'homme
- Une multitude d'organe cible avec des mécanismes d'action nouveaux
- Expliquant pour partie la difficulté à aboutir à une définition et de critères pertinents

➤ Complexité réglementaire

- **Aucun pays au monde n'a fixé de critères réglementaires d'identification**
- Actuelle : interdiction sans définition (cosmétiques, DM...), exclusion selon des critères par défaut (Phyto, Biocides), approche au cas par cas sans définition (REACH)
- **Comment renforcer le niveau d'exigence par le droit et par des approches non contraignantes en respectant une certaine proportionnalité** (volume, populations vulnérables concernées, bénéfices/risques?)

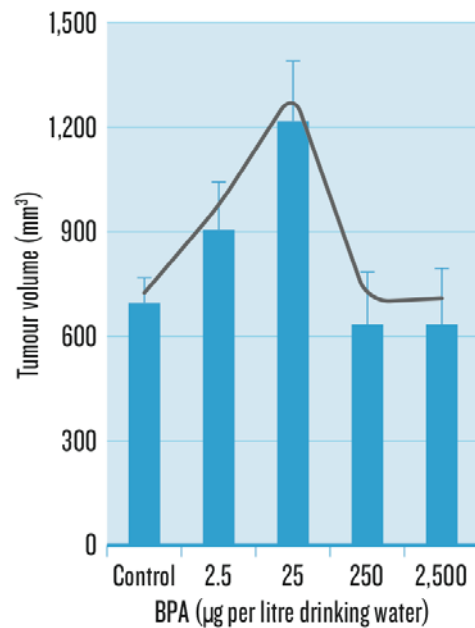
➤ Complexité « organisationnelle » : Quel est le bon niveau pour agir (national, européen) tenant compte de « sensibilités » très différentes selon les pays ? Où mettre le curseur ?

➤ Communication complexe dans un contexte d'incertitude

Convergence scientifique

- **Existe-t-il un consensus scientifique suffisamment large** pour bâtir un cadre robuste ?
- Les entreprises observent et commentent comme toutes les autres parties prenantes :
 - **Points scientifiques en discussion,**
 - **BPA** : une substance, des avis divergents conduisant à des législations différentes à l'intérieur de l'Union

PE : vers une remise en cause de la toxicologie conventionnelle ?



- Pour certains, les perturbateurs bousculent certains acquis de la toxicologie :
- **Effets à très faible dose**
 - **Effet à seuil et/ou seuil**
 - **Effets paradoxaux** (effet à faible dose et absence d'effet à forte dose)
 - **Effets « cocktail »**
 - **Effets « fenêtre »**
 - **Effets trans-générationnels**

BPA - ANSES

- **Avril 2013** : Les conclusions de l'évaluation des risques, réalisée sur la base des dangers identifiés à partir d'études expérimentales et de la caractérisation des expositions, montrent **un risque potentiel pour l'enfant à naître des femmes enceintes exposées**. Les effets identifiés portent sur une modification de la structure de la glande mammaire chez l'enfant à naître qui pourrait favoriser un développement tumoral ultérieur.
- La mise en évidence de ces risques potentiels est néanmoins associée à un **niveau de confiance qualifié de « modéré »** par les experts au regard de l'état actuel des connaissances et des incertitudes.
- Par ailleurs, les travaux ont également conduit à identifier d'autres situations d'exposition, **notamment liées à la manipulation de papiers thermiques** (tickets de caisse, reçus de cartes bancaires, ...), en particulier dans un cadre professionnel.

BPA - EFSA

- **En janvier 2015**, l'EFSA publie sa réévaluation complète de l'exposition au BPA et de sa toxicité (plus 800 articles scientifiques étudiés).
- **« Le BPA ne pose pas de risque pour la santé des consommateurs de tous les groupes d'âge (y compris les enfants à naître, les nourrissons et les adolescents) aux niveaux actuels d'exposition »**
- Abaissement de la DJT (Dose Journalière Tolérable) de **50 microgrammes par kilogramme de poids corporel par jour** ($\mu\text{g/kg}$ de pc/jour) à **4 $\mu\text{g/kg}$ de pc/jour**
- **Les estimations les plus élevées de l'exposition** alimentaire ou de l'exposition provenant d'une combinaison de sources diverses (alimentation, poussière, cosmétiques et papier thermique) **sont de trois à cinq fois inférieures à cette nouvelle DJT.**

BPA

- **Avis divergents sur le fond** entre deux agences scientifiques conduisant à des options réglementaires différentes
- France
 - « **Interdiction** » dans les biberons en 2010 (loi du 30/06/2010) avec élargissement au niveau européen en 2011
 - « **Interdiction** » depuis le 1^{er} janvier 2013 dans **tous les contenants alimentaires destinés aux nourrissons et enfants en bas âge**
 - « **Interdiction** » dans **tous les contenants alimentaires** (bouteilles en plastique, canettes ou boîtes de conserve) à **partir du 1^{er} janvier 2015**
- Avis du conseil constitutionnel
 - La suspension **de la fabrication et de l'exportation** des emballages alimentaires contenant du BPA est jugée inconstitutionnelle. La suspension d'importation et de mise sur le marché est en revanche validée.
- Feuille de route de la Commission Européenne

Stratégie d'identification des PE

➤ Pré-requis :

- Existence d'une définition et de critères associés
- Stratégie de testing
- L'évaluation réglementaire des substances exige que les entreprises produisent des essais « BPL » répondant aux lignes directrices de l'OCDE et/ou de l'ISO

➤ La recherche n'ayant pas les mêmes objectifs réalise des études qui ne répondent généralement pas à des protocoles standardisés

Stratégie d'identification des PE

Évaluation des dangers

Etudes apicales + études complémentaires



Identification du danger
effets indésirables préoccupant du
point de vue de la toxicité endocrine

Etudes mécanistiques
et de screening ciblées



Information sur le
mode d'action



Les deux types de données sont critiques pour l'identification correcte d'un effet de perturbation endocrine

Aujourd'hui, nous ne disposons pas de définition et pas de stratégie complète et mature d'identification des PE (« conceptual framework de l'OCDE »)

Sommes-nous pour autant devant une *terra incognita* absolue ?



Stratégie d'identification des PE

- **Les études apicales exigées dans le cadre de l'évaluation réglementaire permettent de tester un grand nombre d'effets chez l'animal qu'ils relèvent ou non de la perturbation endocrine ; les effets des PE peuvent être observés sans que l'on puisse affirmer le mécanisme d'action**
- **Des tests complémentaires sont en cours d'élaboration/évaluation (EPA, UE, OCDE)**
- **Comment aller plus loin et plus vite ?**
 - Disposer d'une définition réglementaire
 - Accélérer le processus de validation OCDE/ISO des méthodes d'essais (y compris alternatives)
 - Accepter le principe d'une prévalidation
 - Prendre en compte les initiatives extra-communautaires

La définition

- **La définition de l'OMS (IPCS) est admise par l'ensemble des parties prenantes**
- **Pourquoi n'est-elle pas devenue « force de loi » au niveau européen ?**
- **Explications...**

Tests *in vivo* pour confirmer/infirmes les résultats *in vitro* : cas de la caféine

Etudes de tox conventionnelles

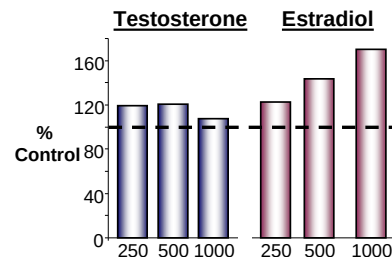
Cellule de Leydig hyperplasique
à 250 mg/kg/jour (rat)

➤ incidence des tumeurs de la glande mammaire à 50 mg/kg/jour (♀ souris)

➤ incidence des adénomes de l'hypophyse à 120 mg/kg/jour (♀ rat)

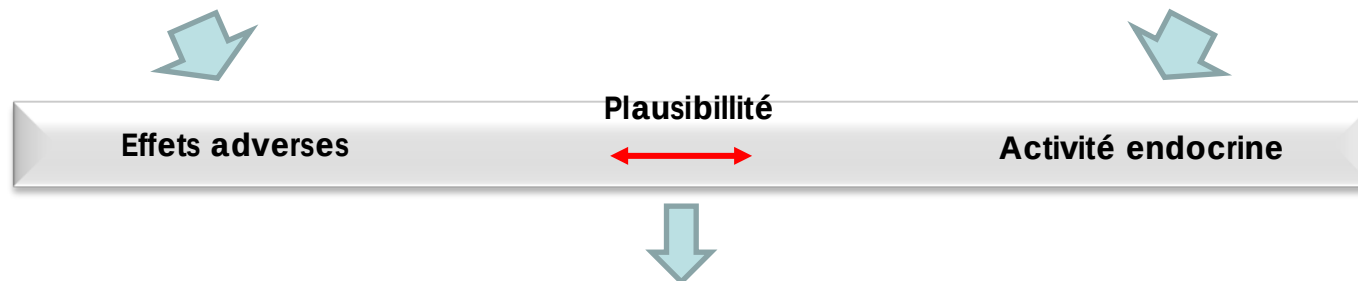
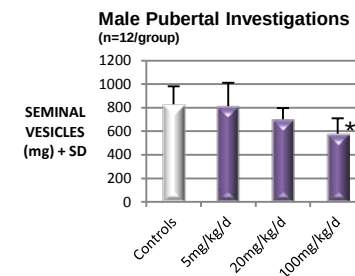
In vitro ED screen

•Steroidogenesis⁺



In vivo ED screen

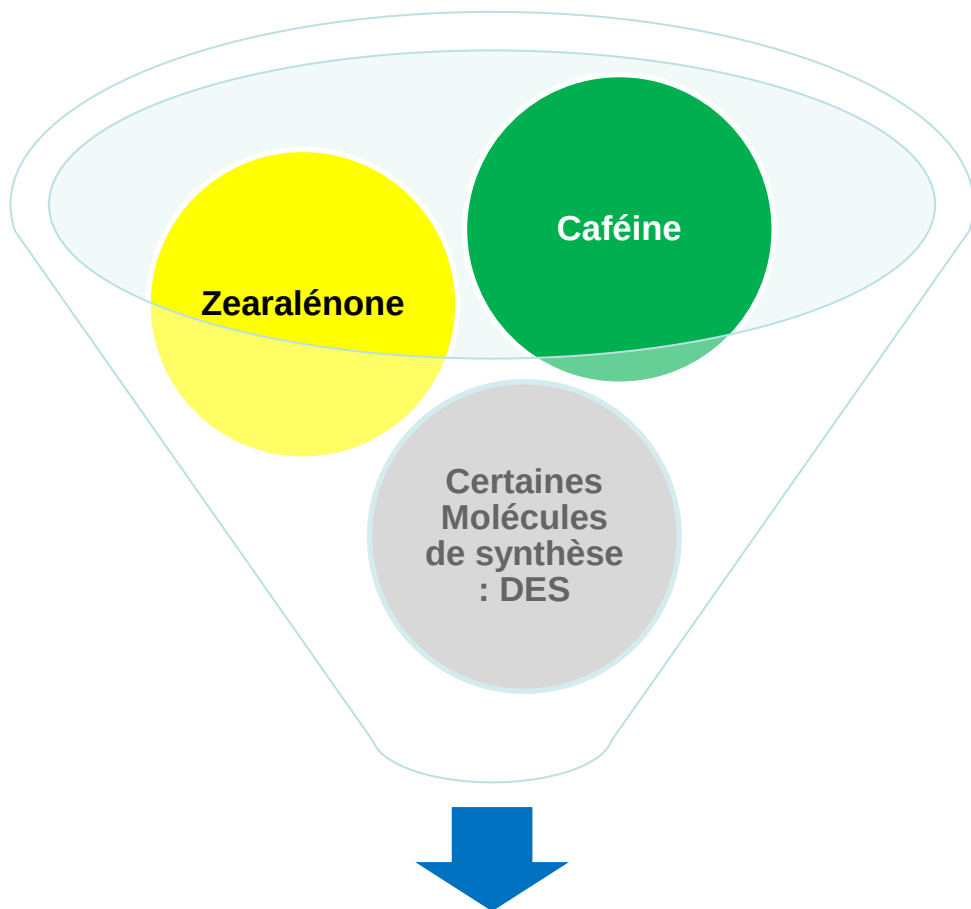
•Pubertal male⁺



Identification d'un PE

Une tasse de café : 50 et 150 mg de caféine => 1 à 3 mg / kg

Critères à prendre en compte dans la définition Notion de puissance (potency)



PE of (high) regulatory concern

La taille du tamis doit être adaptée



Pour différencier les substances « of (high) regulatory concern » de celles qui sont « of no or low regulatory concern »

Distinction nécessaire entre la caféine (effets adverses chez l'animal à forte dose 50 mg/kg/jour) et les substances plus toxiques (effets adverses < 5 mg/kg/jour, ex. Zearalénone – 0,2 mg/kg/jour).

Processus de construction réglementaire

1. Faisceau de présomption scientifique - alertes : risque émergent
2. Livre blanc/vert de la Commission - Stratégie à 5 ans
3. Rapport scientifique (STATE OF THE ART ASSESSMENT OF ENDOCRINE DISRUPTERS / Kortenkamp) - Avis des grandes Agences scientifiques
4. Mise en place de Groupes de travail par la Commission
5. Initiatives prises par des Etats Membres, Parlementaires Européens, PP....
6. Feuille de route (road map) : options réglementaires
7. Etudes d'impact
8. Proposition(s) réglementaire(s)
9. Co-décision Conseil / Parlement Européen



Pourquoi avons-nous besoin d'étude d'impact socio-économique pour définir les meilleures options réglementaires ?

Deux études d'impact en cours

- Objectif : mieux comprendre les impacts sanitaires, environnementaux et socio-économiques des différentes options réglementaires
- Secteurs les plus concernés : phyto, biocides, REACH, cosmétiques
- Options étudiées :
 1. Statu quo
 2. Définition de l'OMS
 3. Définition de l'OMS + catégorisation
 4. Définition de l'OMS + puissance

Pourquoi avons-nous besoin d'étude d'impact socio-économique pour définir les meilleures options réglementaires ?

- Première étude (=> 04/2016) : quelle substance sera identifiée comme PE selon les 4 options (screening de **697 substances** – JRC).
 - 347 substances concernées par la réglementation PPP,
 - 98 substances visées par la réglementation BPR (biocides),
 - 201 substances concernées par le règlement REACH,
 - 51 substances concernées par la réglementation cosmétiques,
 - Quelques substances concernées par la directive cadre pour l'eau (WFD)
- Seconde étude (=> 12/2016) : **évaluation de l'impact sur la santé, l'environnement, le commerce, l'agriculture, et socio-économique au sens large en liaison avec les différentes options réglementaires** consécutives à l'identification des PE.

L'UIC engagée sur le sujet

- Au niveau national : en direct ou via les mandats MEDEF :
 - Conseil National de la Transition Ecologique
 - Groupe de Travail « Stratégie Nationale sur les PE »
 - Groupe de Travail INERIS/DGPR/UIC/MEDEF relative à l'étude de la faisabilité d'une plateforme de pré-validation d'essais
 - Co-présidence du Groupe de Travail substitution des PE
 - Conférence Environnement (environnement et santé)
- Conférence scientifique en 2013 sur les PE
- Actions de sensibilisation de ses membres - Brochure PE UIC
- Au niveau européen dans le cadre des travaux du CEFIC

Conclusions

- ▶ Agir dans l'incertitude , a fortiori réglementer, n'est pas chose facile...
- ▶ **Privilégier le niveau européen pour légiférer**, même des initiatives peuvent être efficaces sont niveau national : programme de recherche (PNRPE), formation, information, stimulation de la substitution
- ▶ **Complexité, manque de visibilité et anticipation hasardeuse pour les Entreprises, notamment pour les PME**
- ▶ **Des enseignements pour la gestion des futurs dossiers de risques émergents...**

