

RENCONTRE SCIENTIFIQUE

Perturbateurs endocriniens : les nouveaux défis de la recherche

Jeudi 13 juin 2024

Maison de la RATP - Paris 12

Une réglementation européenne en cohérence avec les connaissances scientifiques actuelles

Cécile Michel-Caillet, Cheffe de l'URCP, ANSES

Sommaire

Introduction

1. Identifier un perturbateur endocrinien au niveau réglementaire

Comment?

Pourquoi?

Quels besoins pour agir au niveau réglementaire?

2. Un besoin impératif de données complémentaires pour évaluer le caractère PE des substances chimiques

Un manque de données

Un manque de modèles

3. L'intérêt d'une réglementation UE qui s'adapte à ces limites & qui est transversale

Une nouvelle classification de danger pour les perturbateurs endocriniens

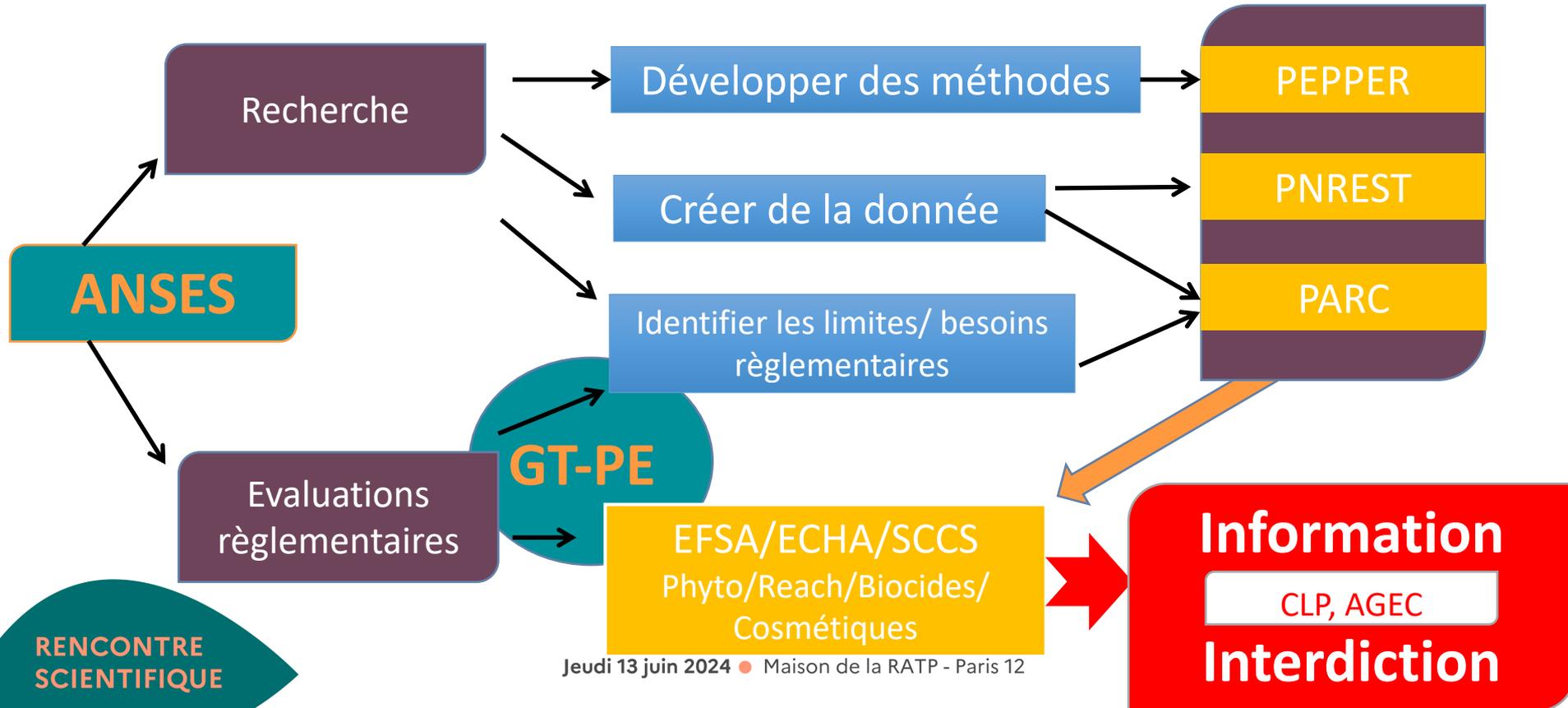
Une réglementation européenne transversale

Conclusion

The slide features a dark blue background with a white header bar at the top. In the center, the word "INTRODUCTION" is written in a bold, white, sans-serif font. Above the text, there are four stylized leaf shapes in a medium blue color, arranged in two pairs. The first pair is positioned above the 'I' and 'N', and the second pair is positioned above the 'O' and 'D'.

INTRODUCTION

L'Anses : le lien essentiel entre la recherche et la réglementation sur les perturbateurs endocriniens (PE)





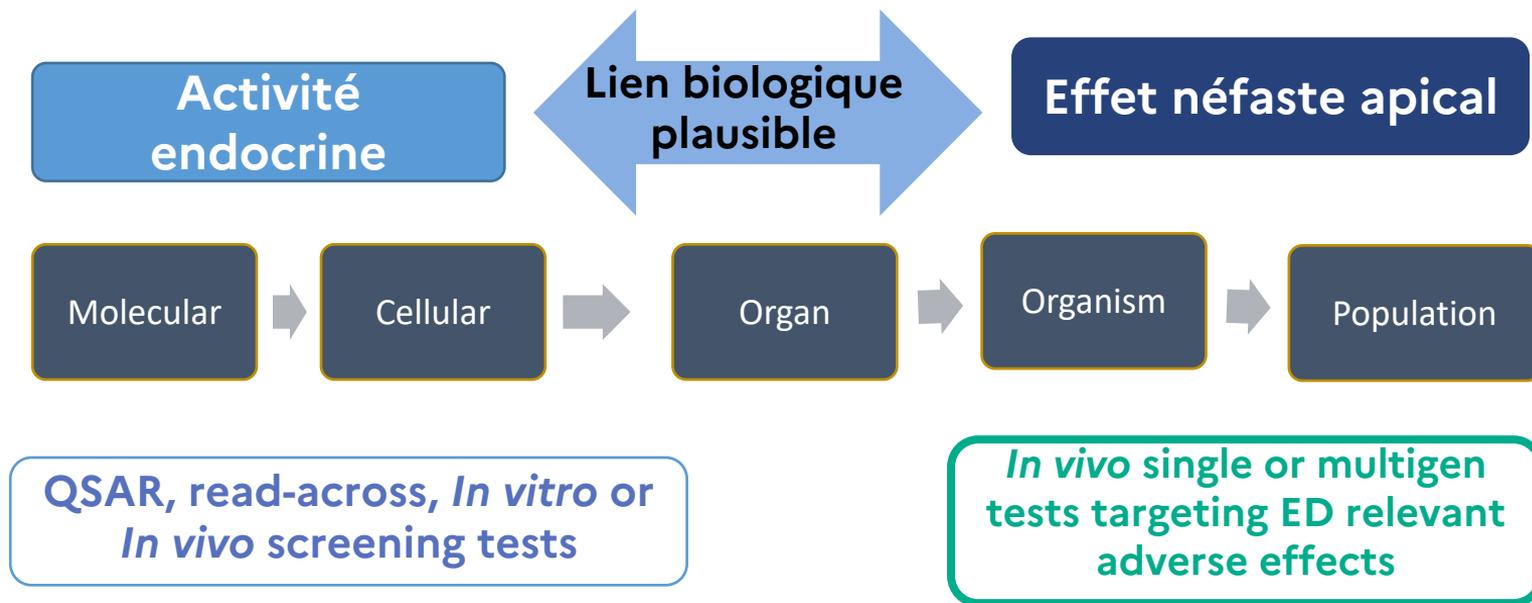
IDENTIFIER UN PERTURBATEUR ENDOCRINIEN AU NIVEAU REGLEMENTAIRE

COMMENT ?

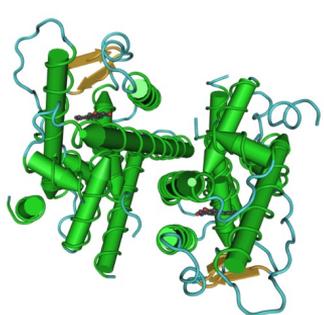
Identifier un perturbateur endocrinien au niveau réglementaire



Comment évalue-t-on un PE dans les réglementations EU?



L'Exemple du Bisphenol A



BPA



Final follicle growth

Aromatase

Preovulatory estrogens rise

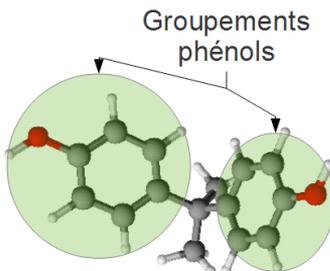
Delayed or suppression of gonadotrophins ovulatory surge

Delayed or suppression of ovulation

Disturbance in the cycle

13 epidemiological studies, 24 experimental

9



Besoin de données

L'Anses, à l'initiative des avancées sur le BPA



Dès 2009

03/2014

Dernière arrêt de la Cour sur le dernier pourvoi: 03/2023



Chronophage

RENCONTRE
SCIENTIFIQUE

Jeudi 13 juin 2024 ● Maison de la RATP - Paris 12



POURQUOI?

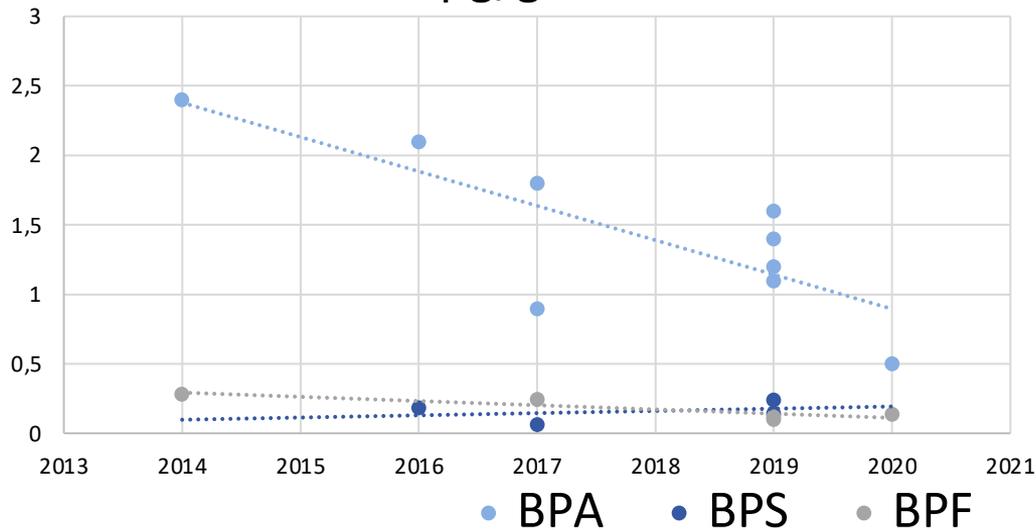
Identifier un perturbateur endocrinien au niveau réglementaire



Impact positif de la réglementation PE sur la santé des européens



Concentration urinaire des Bisphenols $\mu\text{g/g crt}$



Data retrieved from HBM4EU Dashboard at: [EU HBM Dashboard – HBM4EU – science and policy for a healthy future](#)

Conclusion: Quels besoins pour agir au niveau réglementaire?

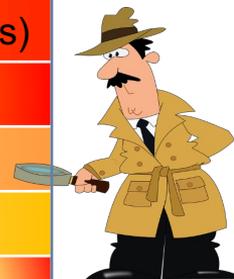
- Besoin de données adaptées
- Besoin de temps:
 - Pour gérer l'incertitude due au manque de données / données non adaptées
- Pour construire des dossiers réglementaires solides qui remplissent leur rôle: limiter les expositions aux substances dangereuses

**UN BESOIN IMPERATIF DE
DONNEES COMPLEMENTAIRES
POUR EVALUER LE CARACTERE PE
DES SUBSTANCES CHIMIQUES**

Un manque de données sur les substances chimiques

Capacité à identifier un PE proportionnel à la quantité/ qualité de données disponibles

Type de réglementation	Exemple de réglementation	Quantité de données exigées par / à générer pour la réglementation	Quantité & qualité de donnée pour évaluer le caractère PE, en particulier l'effet néfaste
Autorisations de mise sur le marché	Phyto Biocide	Nombreuses données à générer	
Enregistrement REACH	> 1000 t/an	Quantité importante	f (données dispo par ailleurs)
	> 100 t/an	Quantité moindre	
	> 10 t/an	Quantité limitée	
	> 1 tonnes/an	Info basiques	
Notification	Cosmétiques	Pas d'exigence: utilisation des données existantes	Variable en fonction des données existantes



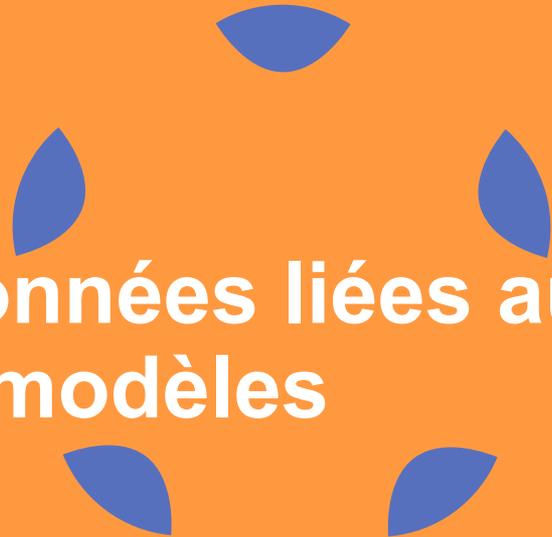
Les lapalissades qui apparaissent à l'aune de ce tableau

Type de réglementation	Exemple de réglementation	Quantité de données exigées par / à générer pour la réglementation	Quantité & qualité de donnée pour évaluer le caractère PE, en particulier l'effet néfaste
Autorisations de mise sur le marché			<ul style="list-style-type: none">• Une substance dont on ne teste pas les propriétés de danger, n'est pas dangereuse• Moins on a de donnée (de qualité, plus on prend de temps à évaluer): c'est sur les incertitudes que les avis scientifiques divergent!!
Enregistrement			
REACH			
Notification			





Qualité des données liées au manque de modèles pertinents



Le constat des limites actuelles posé par l'ensemble des experts sur le sujet: capacité à tester

Activité
endocrine

Lien biologique
plausible

Effet
néfaste
apical

RENCONTRE
SCIENTIFIQUE

Possible quoi que complexe:

- Nécessite de nombreux tests
- Signification biologique (faux positif, vrai positif, effet observé lié à un effet PE ou à un autre effet toxique...)

Faisable sur la base des connaissances physiologiques

Impossible d'être exhaustif actuellement:

- Modèles de toxicologie classique pas adapter:
 - effets faibles doses
 - tests courts et sur peu d'animaux
- Endpoints particuliers:
 - Métabolisme/ obésité,
 - Comportement, neurotoxicité du développement
 - Immunotoxicité,

Pourquoi est-il important de tester l'effet néfaste?

Moment
culture!

- **Historiquement 2 définitions:**
 - US-EPA 1996: Modificateur de la fonction hormonale = PE, sans considération d'effet néfaste
 - OMS 2002: Définition incluant un effet délétère / l'apparition de pathologies
- **Modifications hormonales = notre quotidien**
- **Qu'est-ce qu'un effet néfaste ou une pathologie?**
 - Auguste Comte, début du 19^{ième} siècle, extension des limites de variation de l'organisme reconnu normal
 - Canguilhem, 20^{ième} siècle, normativité nouvelle

The slide features a dark blue background with four stylized leaf shapes in a lighter shade of blue. Two leaves are positioned in the upper-middle section, and two are in the upper-right section, all pointing towards the right.

L'INTERET D'UNE REGLEMENTATION UE...

Qui est transversale &

Qui s'adapte aux limites décrites

Une réglementation européenne transversale

CLP: Communiquer de manière transparente et cohérente sur les dangers des substances chimiques

- **Utiliser toutes les données existantes:**

- Litt. Scientifique, dossiers réglementaires)
- Comparées aux critères définis
- Identique quelque soit l'usage de la substance chimique

- **Communication claire**

- travailleurs et les consommateurs
- Adaptée en fonction du niveau de preuve

- **Conséquences avals larges et adaptable aux situations:**

- REACH, PPP, BPD, Cosmétique,... jouets
- Santé sécurité au travail
- Environnement: WFD
- Ecolabels, écodesign...



Champ d'exclusion du CLP

Non applicable aux produits finis suivants :

- aux médicaments y-compris vétérinaires;
- aux produits cosmétiques
- aux dispositifs médicaux
- aux denrées alimentaires y-compris pour animaux, et incluant les additifs et arômes.

The slide features a solid orange background. In the center, there are five blue, leaf-like shapes arranged in a circular pattern around the main text. The text is white and reads:

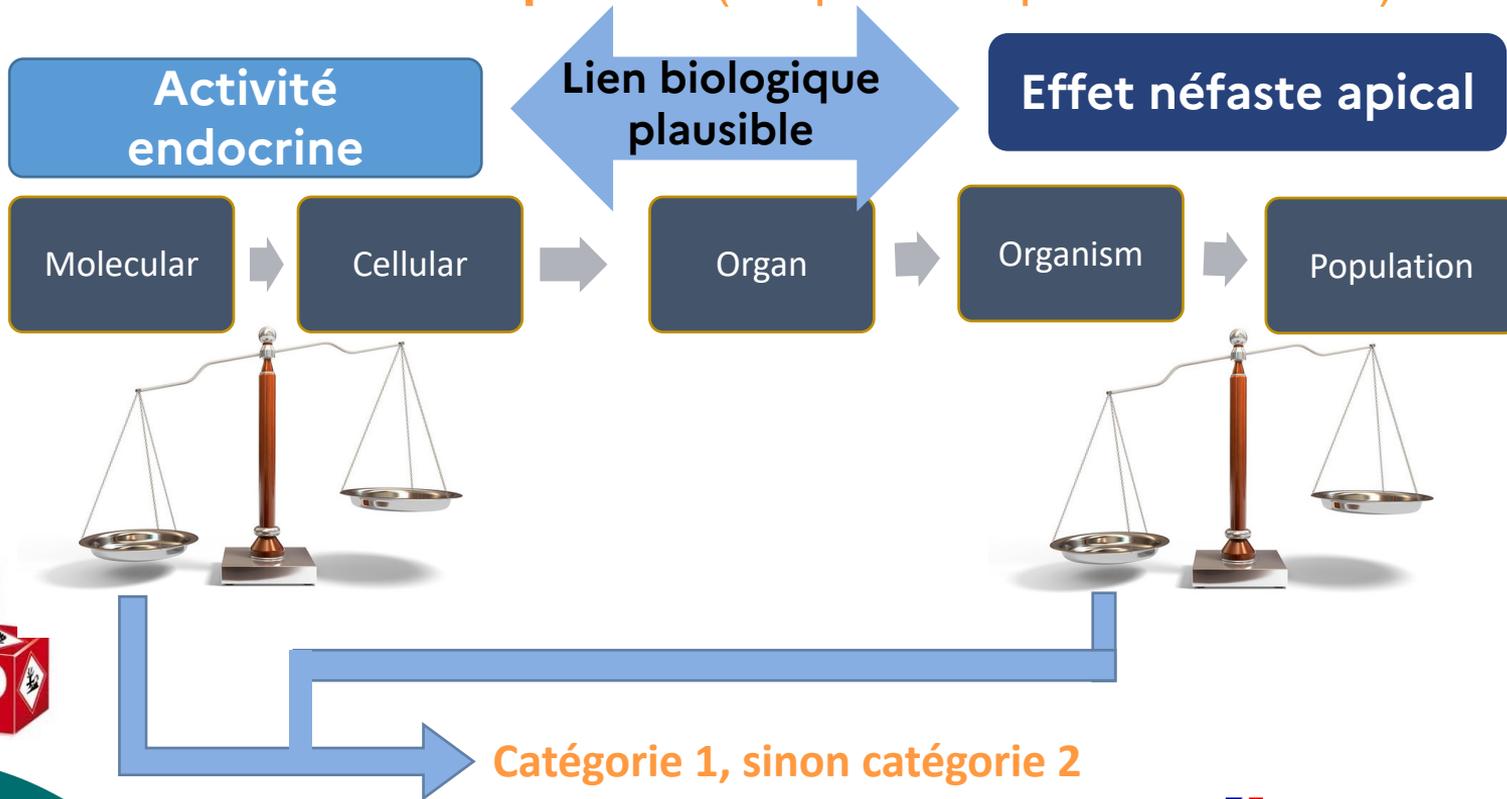
Une nouvelle classification de danger pour les perturbateurs endocriniens

Le règlement CLP instaure des critères simples et lisibles

Critères des PE	
Catégorie	<p>pour la santé humaine (Tableau 3.11.1)</p> <p>dans l'ENV (4.2.1)</p>
1: connus ou présumés	<p>Preuves issues d'au moins un des éléments suivants:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) données relatives à l'être humain; b) données relatives aux animaux; c) données non relatives aux animaux fournissant capacité de prédiction = aux données visées aux points a) ou b). <p>Ces données apportent <u>la preuve</u> que la substance réunit tous les critères suivants:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) une activité endocrinienne; b) un effet néfaste sur un organisme intact ou sa descendance ou les générations futures; c) un lien biologique plausible entre l'activité endocrinienne et l'effet néfaste. <p>Si doute sur pertinence du lien biologique plausible chez H, cat.2 envisagée</p>
2: suspecté	<ul style="list-style-type: none"> a) il existe des preuves: <ul style="list-style-type: none"> i) d'une activité endocrinienne; et ii) d'un effet néfaste sur un organisme intact ou sa descendance ou les générations futures; b) pas suffisamment convaincante pour classer la sub. dans cat.1; c) il existe une preuve d'un lien biologique

Critères identiques sauf:
a) données relatives à l'être humain;

Le règlement CLP instaure une classification de danger pour les PEs à 2 niveaux de preuve (suspecté et prsumé/avéré)



CONCLUSION

A decorative graphic consisting of ten green, teardrop-shaped leaves arranged in two rows of five, positioned behind the word 'CONCLUSION'.

Le cadre réglementaire est posé, il faut l'alimenter

- **Des modèles à développer:**
 - Variés voire exhaustifs
 - Acceptés au niveau international (partage des données)
 - Important pour transversalité de l'information
 - Champ à couvrir immense donc nécessité d'optimiser
- **Des données à enrichir:**
 - Issues de la recherche
 - Dans les dossiers réglementaires suite aux modifications des requis



Merci de votre attention

cecile.michel@anses.fr