



## **AVIS DU CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTE N° 8915**

### **Perturbateurs endocriniens: Effets à faible dose, relation dose-effet non monotone et périodes critiques de sensibilité**

In this scientific policy advisory report the Superior Health Council of Belgium provides an expert opinion on endocrine disrupting chemicals, more specifically concerning the recognition of low dose effects and non-monotonic dose responses and concerning the existence of critical windows of sensitivity.

The Superior Health Council recognizes the existence of low dose effects, concludes that the non-monotonic dose response relation deserves further consideration, and recognizes the sensitivity during critical stages of development of humans.

3 juillet 2013

### **1. INTRODUCTION ET QUESTION**

Le 13 février 2013, le Conseil supérieur de la Santé (CSS) a reçu une demande d'avis relative à la problématique des perturbateurs endocriniens. En effet, des débats sont actuellement en cours à ce sujet au niveau européen. Ils ont pour objectif de soumettre ces substances à une réglementation dans différents cadres législatifs tels que le règlement REACH, le règlement sur les biocides, les produits cosmétiques et les jouets.

La première partie de cette demande d'avis sollicite le point de vue du CSS quant à la définition de l'OMS des perturbateurs endocriniens ainsi que l'utilisation ou non des critères "effets néfastes", "mode d'action", "pertinence", "niveau d'activité d'une substance", "toxicité primaire", "sévérité", "spécificité" et "irréversibilité" pour identifier ou caractériser le danger. Le Conseil a émis sa réponse en date du 8 Mai (CSS, 2013) et l'a transmise à la Ministre des Affaires sociales et de la Santé publique. Elle figure également en annexe du présent avis.

La seconde question porte sur les éléments scientifiques permettant de reconnaître les effets à faible dose et les relations dose-effet non monotones dans le domaine des perturbateurs endocriniens. Plus précisément, le CSS estime-t-il que ces éléments suffisent et quelles sont les périodes critiques de sensibilité? La réponse à ces questions était attendue pour le mois de juin. Le présent avis porte sur les effets néfastes des perturbateurs endocriniens. Il traite des aspects fondamentaux et méthodologiques du débat sur les perturbateurs endocriniens chimiques (PEC). Il devrait être lu en parallèle avec l'avis n° 8732 émis récemment sur le "bisphénol A - voies d'exposition alimentaires et non alimentaires" dans lequel figurent des exemples spécifiques pour les notions traitées dans le présent avis (CSS, 2012).

Afin de répondre à la question, un groupe de travail ad hoc a été constitué. Il comprenait des experts en endocrinologie, toxicologie et santé environnementale.

## 2. CONCLUSIONS

Le CSS reconnaît l'existence d'effets à faible dose parce que, même si les données disponibles (études épidémiologiques, *in vivo* et *in vitro*) ne concordent pas toujours précisément, il n'y a aucun doute scientifique que certains polluants agissant sur le système endocrinien induisent des effets à faible dose d'exposition.

Le CSS conclut que la relation dose-effet non-monotone mérite davantage d'attention tant au niveau de la recherche qu'au niveau de la réglementation. Le présent avis traite des éléments démontrant que certains perturbateurs endocriniens ont des effets qui ne correspondent pas au schéma classique de la relation dose-effet en toxicologie. Malgré le fait qu'il n'y a (toujours) pas de consensus scientifique sur cette problématique, il a été suffisamment établi que ces constats ont un impact sur l'évaluation et la gestion des PEC. Par conséquent, la stratégie qui consiste à définir des doses "sûres" et "seuil" ne s'applique plus à l'ensemble des PEC.

En tenant compte de l'incertitude scientifique relative à certains aspects de cette problématique (par ex. expérimentaux), le CSS conclut qu'il y a des preuves solides établissant une sensibilité très élevée de l'organisme en développement aux expositions aux substances chimiques susceptibles d'altérer les actions hormonales normales lors d'étapes critiques du développement. Ces étapes englobent la gestation (vie embryonnaire et fœtale), l'allaitement, l'adolescence mais également la sénescence.

Compte tenu de cette base scientifique, le Conseil plaide pour l'adoption d'une politique de test applicable à l'ensemble des substances chimiques pour lesquelles il y a des indications qu'elles agissent comme des perturbateurs endocriniens, ainsi que des stratégies et des essais qui prennent en compte les constats de l'endocrinologie, même lorsque les préceptes toxicologiques traditionnels sont mis à l'épreuve.

### Mots clés

Mots clés	<a href="#">Mesh terms</a> *	Sleutelwoorden	Mots clés	Stichwörter
Endocrine disruptors	"Endocrine disruptors"	Hormoonverstoorders	Perturbateurs endocriniens	Endokriner Disruptor
Low dose effects	Low "dose response relationship, drug"	Lage dosis effecten	Effets des faibles doses	Low-Dose-Effekte
Non-monotonic dose responses	Non-monotonic "dose response relationship"	Niet-lineaire dosis-respons relaties	Relations dose-effet non-linéaires	Nicht lineare Dosis – Wirkungsbeziehungen
Windows of sensitivity	None	Perioden van verhoogde gevoeligheid	Fenêtres de susceptibilité	Sensitive Zeitfenster
Public health	"Public health"	Volksgesondheid	Santé publique	Volksgesundheit
European legislation	European "legislation"	Europese regelgeving	Législation européenne	Europäische Gesetzgebung

\* MeSH (Medical Subject Headings) is the NLM controlled vocabulary thesaurus used for indexing articles for PubMed.

### 3. ELABORATION ET ARGUMENTATION

#### ABREVIATIONS

DDT	Dichlorodiphényltrichloréthane
DES	Diéthylstilbestrol
CE	Commission européenne
PEC	Perturbateurs Endocriniens Chimiques
EFSA	European Food Safety Authority (Autorité européenne de sécurité des aliments)
QI	Quotient intellectuel
LOAEL	Dose minimale avec effet nocif observé (Lowest Observed Adverse Effect Level)
DSENO	Dose sans effet nocif observé
DSE	Dose sans effet
CSS	Conseil supérieur de la Santé
TCDD	Tétrachlorodibenzo- <i>p</i> - <i>dioxine</i>
OMS/IPCS	Organisation mondiale de la Santé/Programme International sur la Sécurité des Substances Chimiques (International Programme on Chemical Safety)

#### 3.1 Méthodologie

Le présent avis se fonde sur la consultation de la littérature scientifique existante, de la littérature grise et sur l'expertise de spécialistes en endocrinologie, toxicologie et santé environnementale.

#### 3.2 Détails

##### 3.2.1 Effets à faible dose

Les effets à faible dose des PEC sont définis comme toute altération biologique se produisant à des doses inférieures à celles utilisées dans le cadre des protocoles de test classiques pour les évaluations toxicologiques ou qui se situent dans les limites auxquelles est exposée la population générale humaine. Pour certaines substances chimiques, ces faibles doses (par exemple pour des composés de type dioxine (dioxin-like)) peuvent ou pourraient se situer au niveau du nanogramme par kilo. Toutefois, pour de nombreuses substances chimiques, des doses de l'ordre du microgramme jusqu'au milligramme par kilo pourraient être considérées comme des faibles doses, parce que la plupart des tests toxicologiques classiques n'ont pas porté sur des quantités inférieures au niveau du milligramme par kilo.

Sur le plan de l'endocrinologie, des faibles doses sont des doses qui produisent des effets dans des conditions physiologiques en interagissant avec des récepteurs. Elles sont généralement définies à l'aide de concentrations dans des liquides biologiques. Celles-ci varient significativement (du niveau picomolaire -  $10^{-12}$ M au niveau nanomolaire -  $10^{-9}$ M). Des effets apparaissent effectivement à des concentrations aussi faibles suite à l'interaction entre les hormones et récepteurs, y compris les courbes dose-effet non monotones qui privilégient les effets à faible dose. En fonction de la dose, certains composés ont soit une action agoniste, soit une action antagoniste. En outre, des facteurs endogènes ont une action co-régulatrice et affectent les réactions aux hormones ou aux PEC in vivo. Des exemples de telles actions régulatrices sont les mécanismes de rétrocontrôle, qui impliquent le complexe hypothalamo-hypophysaire. Enfin, pour les mêmes récepteurs (par exemple les récepteurs des œstrogènes), des différences importantes peuvent se produire quant à l'affinité de liaison du PEC et du

récepteur nucléaire ou autre récepteur membranaire. Pour l'ensemble de ces raisons, des changements modestes au niveau des taux d'hormones peuvent produire des différences considérables au niveau des effets engendrés. (Vandenberg et al., 2012)

Les hormones sont libérées par les glandes ou cellules endocrines soit dans la circulation sanguine, soit localement dans les tissus. Elles agissent sur les cellules ou organes à une distance éloignée de leur site de synthèse ou à proximité de celui-ci. L'omniprésence d'hormones dans le corps ne signifie pas automatiquement que celles-ci vont également avoir une action quelconque, étant donné que cette dernière dépend de leur liaison à des récepteurs spécifiques avec lesquels elles présentent une affinité élevée. C'est ce qui les différencie des PEC, qui se lient d'une façon moins spécifique que dans le cas de l'interaction hormone-récepteur. Toutefois, les perturbateurs endocriniens peuvent agir à des niveaux très faibles parce qu'ils interagissent avec des récepteurs membranaires, des récepteurs nucléaires activés, des protéines de liaison et des enzymes métaboliques.

Des concentrations faibles de PEC peuvent agir sur tout aspect du système endocrinien. Ces PEC peuvent produire des effets directs, en se liant à des récepteurs hormonaux, ou indirects, en affaiblissant la production, la libération, le métabolisme, le transport ou la recapture des hormones naturelles. En ce qui concerne les effets directs, lorsque les PEC et les hormones partagent une action synergique sur un récepteur cellulaire, un effet final significatif peut en découler même si l'affinité de liaison du PEC aux récepteurs hormonaux est faible. Cela s'explique par la forme de la courbe dose-effet, mais également par le fait que les PEC peuvent altérer la proportion de la fraction libre des hormones naturelles dans le sérum. Par exemple, le  $17\beta$ -estradiol, le principal œstrogène humain, se lie avant tout aux protéines sériques. La fraction libre est cent fois moins élevée que la fraction liée. Seule la fraction libre peut interagir avec les récepteurs et produire un effet (tel que la régulation du cycle œstrogénique). Si les substances chimiques exogènes présentent une affinité suffisante pour le site de liaison sur les protéines de transport sériques, même de faibles concentrations de PEC seront capables de supplanter la fraction liée du  $17\beta$ -estradiol, et augmenter la fraction libre (active). (Vandenberg et al., 2012)

Les effets à faible dose peuvent se produire à des taux inférieurs à ceux testés dans des essais toxicologiques classiques. Dans ces expériences, l'évaluation de risques toxicologiques est effectuée à des taux élevés afin d'estimer des paramètres d'évaluation tels que la mortalité, la perte de poids, une altération du poids des organes et des analyses histo-pathologiques limitées. Une dose sans effet nocif observé est calculée (DSENO; "No Observed Adverse Effect Level (NOAEL)"). Il s'agit de la concentration ou quantité la plus élevée d'une substance, identifiée par expérimentation ou observation, qui ne cause aucune altération néfaste détectable de la morphologie, capacité fonctionnelle, croissance, développement ou espérance de vie de l'organisme étudié dans des conditions d'exposition définies (Nordberg et al., 2004). Les paramètres d'évaluation de cette approche ne permettent toutefois pas d'identifier des effets à faible dose discrets sur le plan moléculaire et structurel, même si certains modèles cellulaires in vitro peuvent fournir des informations relatives à d'éventuelles courbes dose-effet non monotones. De plus, la période de test est d'une importance capitale. Le système endocrinien joue un rôle fondamental dans le déclenchement/ la détermination du moment auquel aura lieu l'adaptation physiologique aux conditions environnementales au cours de la vie fœtale. C'est pourquoi le fœtus est particulièrement vulnérable. Les PEC sont capables de traverser la barrière placentaire et d'atteindre ainsi la circulation sanguine du fœtus à partir de celle de sa mère. Cet aspect est d'autant plus interpellant que l'exposition fœtale (apparition d'effets épigénétiques dans l'organisme en développement) et néonatale aux PEC peut avoir des conséquences néfastes sur la santé qui se manifestent à l'adolescence ou à l'âge adulte et pourraient affecter plusieurs générations. (Vandenberg et al., 2013)

Des effets à faible dose peuvent se produire aux niveaux d'exposition environnementale actuels de la population générale. Des études épidémiologiques suggèrent qu'il existe un lien entre les

maladies hormonales (cancer, diabète) et l'exposition à des doses inférieures à la DSENO, ce qui remet en question les notions de DSENO et DSE (NOEL, No Observed Effect Level). Soit celles-ci ne s'appliquent pas à certains perturbateurs endocriniens, ou alors elles sont difficiles à établir. Dans tous les cas, face à ces constats, il est vivement conseillé de prendre des mesures pour pallier à cette incertitude et d'appliquer le principe de précaution. En outre, la population humaine est simultanément exposée à des mélanges de centaines de substances chimiques susceptibles d'avoir des effets additifs. Un nombre croissant d'études expérimentales *in vitro* supposent qu'une combinaison d'agonistes sur un même récepteur, chacun à une concentration inférieure à la DSENO, produira un effet (Kortenkamp, 2008). Des effets à faible dose ont non seulement été démontrés *in vitro* et *in vivo*, mais également dans des études épidémiologiques pour de nombreux PEC, notamment pour le bisphénol A, l'atrazine, le chlordane, chlorothalonil, chlorpyrifos, dichlorodiphényltrichloréthane, heptachlore, hexachlorobenzène, manèbe, parathion, oxyde de tributylétain, vinclozoline, dioxine, méthylparabène, nonylphénol, octylphénol, polychlorobiphényle, polybromodiphényléthers, perchlorate, 4-méthylbenzylidène, etc. (Vandenberg et al., 2012; vom Saal and Hughes, 2005; Palanza et al., 1999; Eustache et al., 2009).

Cet aperçu montre que différentes problématiques étroitement liées doivent être prises en compte lorsque les effets des PEC sont abordés. Il existe un lien entre les effets à faible dose et des phénomènes tels que les périodes vulnérables (la sensibilité la plus élevée étant rencontrée au stade fœtal) et les mélanges de substances chimiques. Ce débat est même plus complexe encore, étant donné qu'il est également lié à l'évaluation du caractère néfaste des effets. Cette problématique a fait l'objet d'un précédent avis du CSS (CSS, 2013) et n'est dès lors plus abordée dans le présent document. Les effets à faible dose constituent une dimension supplémentaire en toxicologie en provenance de l'endocrinologie. Cela a notamment pour conséquence qu'un nombre croissant de chercheurs mettent en évidence le défi que constitue l'identification d'un niveau d'exposition sûr pour ces substances chimiques. Dans le domaine des perturbateurs endocriniens, le précepte "c'est la dose qui fait le poison", classique en toxicologie, doit certainement être revu. D'autres estiment que les procédures et méthodes de test actuelles peuvent être élargies afin de déceler les effets néfastes des PEC.

### 3.2.2 Relations dose/effet non monotones

Cette partie de l'avis concerne les questions suivantes:

- Les éléments scientifiques dont on dispose actuellement sont-ils suffisants pour reconnaître les effets à faible dose et la non monotonie des perturbateurs endocriniens?
- Les hypothèses pertinentes peuvent-elles s'étendre à l'ensemble des perturbateurs endocriniens?
- Les effets rapportés dans la littérature peuvent-ils être considérés comme néfastes?
- Quel impact cela pourrait-il avoir sur la détermination possible ou non de seuils?

Vandenberg et al. (2012) définissent les courbes dose-effet non monotones comme suit: "une relation non linéaire entre la dose et l'effet dans laquelle une courbe change de signe quelque part dans la fourchette des doses examinées", générant de la sorte des courbes en forme de U, en forme de cloche voire même des courbes multiphasiques plus complexes (figure 1C) ("*a nonlinear relationship between dose and effect where the slope of the curve changes sign somewhere within the range of doses examined*").

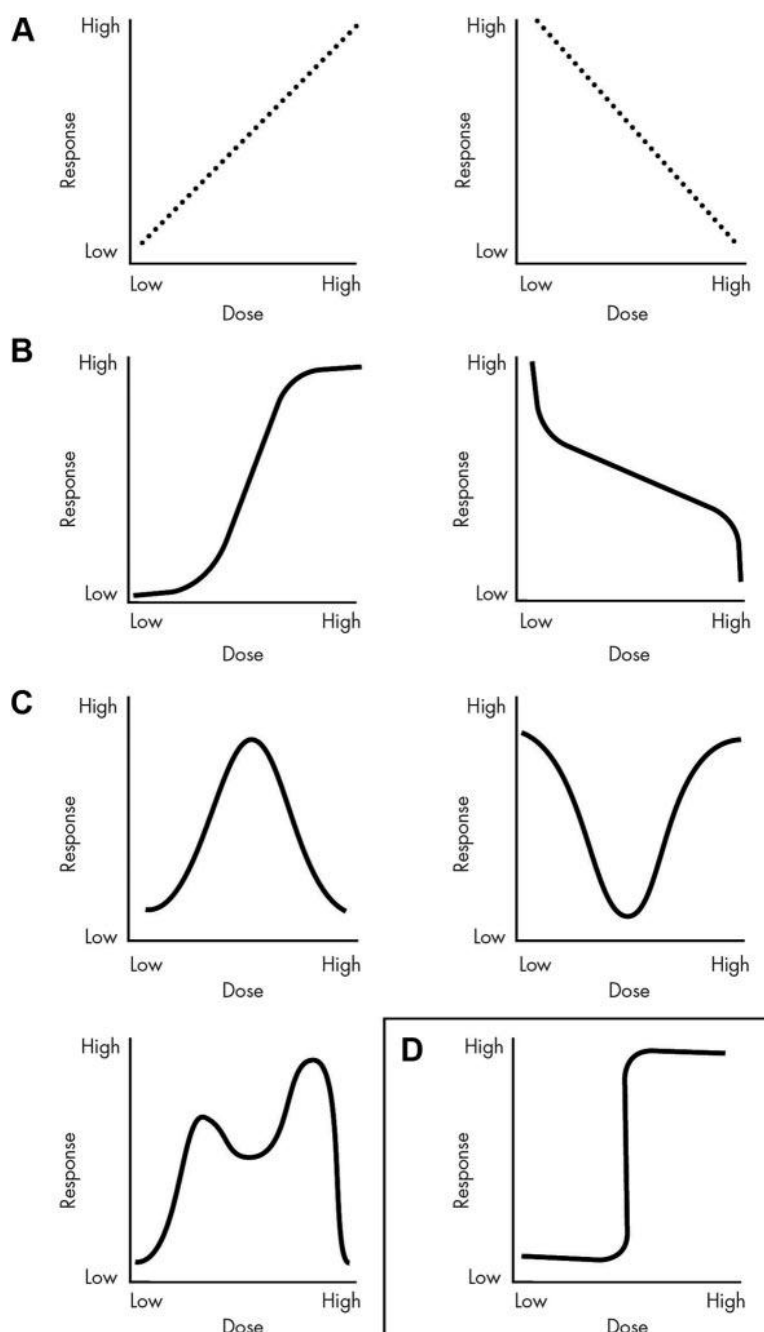


Figure 1: Exemples de courbes dose-effet A. Effets linéaires B. Exemples d'effets monotones, non linéaires C. Exemples de courbes dose-effet non monotones (courbe en forme de U inversé, courbe en forme de U, courbe multiphasique). D. Effet binaire (Vandenberg et al., 2012).

Ces effets non monotones rendent difficile l'application de l'adage classique de la toxicologie. En effet, ce dernier se fonde sur la supposition que la relation dose-effet est monotone (linéaire (figure 1A) ou non linéaire (figure 1B)), sans changement de signe dans la pente de la courbe.

Toujours selon Vandenberg et al. (2012): Au niveau des essais de toxicité, la présence de courbes dose-effet non monotones signifie que, si on a pu établir qu'une dose élevée était sûre, cela ne constitue pas une garantie que des doses inférieures, non testées et susceptibles d'être plus proches des niveaux auxquels sont exposés les humains actuellement, le seront également" (figure 2). ("the consequence of non-monotonic dose-response curve for toxicity testing is that a

safe dose determined from high doses does not guarantee safety at lower, untested doses that may be closer to current human exposures” )

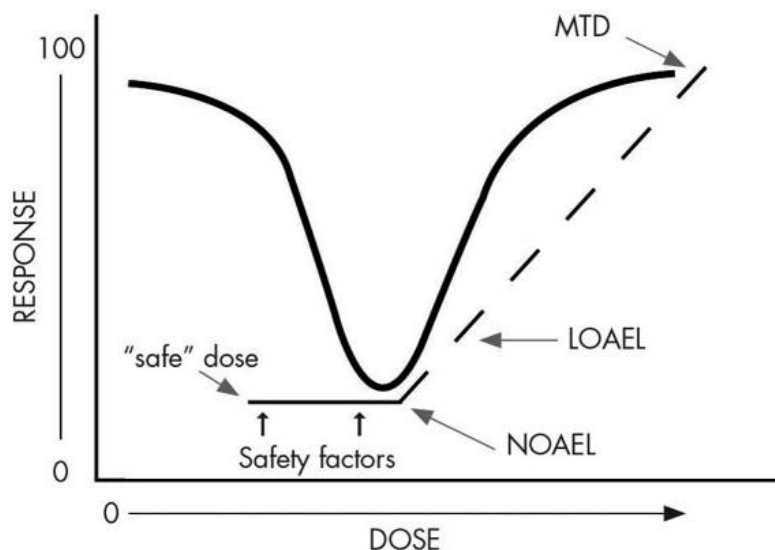


Figure 2: Illustration de la non pertinence des tests toxicologiques classiques (DSENO, DMENO) (Dose Minimale avec Effet Nocif Observé , LOAEL: Lowest Observed Adverse Effect Level), et calcul d'une dose de référence sûre) lorsque ceux-ci sont appliqués à une substance présentant une courbe dose-effet en forme de U (Vandenberg et al., 2012).

Parmi les mécanismes susceptibles d'induire des effets non monotones dans les cellules et tissus ainsi que chez les animaux, les auteurs (Vandenberg et al., 2012) citent la cytotoxicité, les récepteurs et cofacteurs spécifiques aux cellules et tissus, la sélectivité des récepteurs, la régulation négative et désensibilisation des récepteurs, la compétition entre les récepteurs et les boucles endocriniennes de rétroaction négative.

L'article de Vandenberg et al. (2012) cite une multitude de références scientifiques dans lesquelles sont décrites des courbes dose-effet non monotones observées principalement *in vitro* (expériences de culture cellulaire), mais également *in vivo*, dans le cadre d'expériences animales en laboratoire et chez les humains (au travers d'études épidémiologiques). Un nombre important de composés semblent capables d'induire de tels effets. Parmi ces substances chimiques figurent les hormones naturelles, les médicaments, les polluants environnementaux, les composants du plastique, les phyto-œstrogènes et les pesticides.

En revanche, d'autres auteurs (par exemple Rhomberg et Goodman (2012) ainsi que des chercheurs cités dans le document de l' Autorité européenne de sécurité des aliments (European Food Safety Authority, EFSA, 2013) ne sont pas convaincus de l'importance des courbes dose-effet non monotones. Selon eux, les données expérimentales ne sont pas suffisamment solides d'un point de vue scientifique (par exemple, absence d'évaluation de la reproductibilité). Dans le même sens, l'EFSA (2013) a noté "l'absence de consensus au sein de la communauté scientifique quant à l'existence et/ou pertinence d'effets à faible dose et de courbes dose-effet non monotones en (éco)toxicologie en rapport avec les perturbations endocriniennes ou autres paramètres d'évaluation/modes d'action" et recommande "de clarifier ... les courbes dose-effet non monotones". (*"the lack of consensus in the scientific community as to the existence and/or relevance of low-dose effects and non-monotonic dose-response curves in (eco)toxicology in relation to endocrine disruption, or other endpoints/modes of actions"*, and recommended " to clarify... non-monotonic dose response curves".)

Un article récent (Vandenberg et al. 2013) a fourni une réaction solidement étayée aux critiques émises par Rhomberg et Goodman (2012). Les auteurs ont répondu aux questions suivantes en appliquant une approche fondée sur le poids de la preuve: Pourquoi l'analyse des PEC devrait-elle invoquer les principes endocriniens? Existe-t-il un consensus quant à l'existence des "effets à faible dose"? Les courbes dose-effet non monotones sont-elles reproductibles? Quelle est la fréquence des courbes dose-effet non monotones?

La définition de ce qui constitue un effet néfaste est toujours controversée. Ceci a déjà fait l'objet d'une discussion dans une lettre récemment adressée à la Ministre des Affaires sociales et de la Santé publique en réponse à une demande d'avis urgente sur les perturbateurs endocriniens (CSS, 2013). La définition proposée par l'Organisation mondiale de la Santé / Programme International sur la Sécurité des Substances Chimiques (OMS/IPCS, 2009) semble être acceptée à l'unanimité: une altération de la morphologie, de la physiologie, de la croissance, de la reproduction, du développement ou de l'espérance de vie d'un organisme, système ou (sous)population qui nuit à sa capacité fonctionnelle, à sa capacité de compenser un stress supplémentaire ou qui augmente sa sensibilité à d'autres influences" (*A change in the morphology, physiology, growth, reproduction, development or lifespan of an organism, system or (sub)population that results in an impairment of functional capacity, an impairment of capacity to compensate for additional stress or an increase in susceptibility to other influences*). L'EFSA (2013) constate que "conformément aux objectifs de protection ancrés dans la législation européenne, les effets néfastes sont adressés au niveau de l'individu en ce qui concerne la santé humaine et au niveau de la (sous)population pour la faune et la flore " (*in line with protection goals embedded in EU legislation, adverse effects are addressed at the level of the individual(s) for human health and at the level of the (sub)population for wildlife*).

Les perturbateurs endocriniens chimiques sont susceptibles d'induire des effets biochimiques et moléculaires dans l'organisme. Ceux-ci ne sont pas automatiquement/nécessairement néfastes. La difficulté réside dans l'identification d'un seuil au-delà duquel la modulation endocrinienne devient un effet néfaste.

Dans son avis récent, l'EFSA recommande le recours à "l'opinion d'experts afin d'évaluer au cas-par-cas la pertinence (éco)toxicologique de tels changements ainsi que le moment auquel le seuil biologique entre modulation endocrinienne et effet néfaste a été franchi" (*expert judgment to assess on a case-by-case basis the (eco)toxicological relevance of such changes and when the biological threshold between endocrine modulation and adverse effect has been crossed*). Il convient de souligner que la notion de ce qui constitue un effet néfaste peut être différente au niveau individuel qu'au niveau de la population. Par exemple, une régression de 5 points du Quotient intellectuel (QI) au niveau de la population a une signification qui n'est guère comparable avec les conséquences pour un seul individu.

En résumé, les preuves selon lesquelles certains perturbateurs endocriniens induisent des effets qui ne correspondent pas au schéma classique de la relation dose-effet en toxicologie ne font pas l'unanimité au sein de la communauté scientifique. Néanmoins, elles sont suffisamment solides pour avoir un impact sur l'évaluation et la gestion des PEC. Par conséquent, la stratégie qui consiste à définir les doses "sûres" et "seuil" ne s'applique plus à l'ensemble des PEC. La relation dose-effet non monotone mérite davantage de prise en compte tant au niveau de la recherche qu'au niveau de la réglementation .

### 3.2.3 Périodes critiques de sensibilité

Les systèmes endocriniens du corps sont essentiels tant pour la régulation à court terme qu'à long terme des processus métaboliques. Les processus nutritionnels, comportementaux et reproducteurs sont étroitement régulés par les systèmes endocriniens, y compris la croissance



(notamment la croissance osseuse et le remodelage osseux), la fonction intestinale, cardiovasculaire et rénale ainsi que les réactions aux stress. Les perturbations de tout système endocrinien, impliquant tant une sécrétion hormonale excessive qu'insuffisante, induisent inéluctablement des maladies qui peuvent affecter de nombreux organes différents et fonctions différentes et sont souvent invalidantes ou potentiellement mortelles. Compte tenu de cette perspective générale, la menace posée par les substances chimiques environnementales présentant une activité endocrinienne (soit agoniste, soit antagoniste) est potentiellement grave.

Les hormones sont des facteurs clés dans le développement et fonctionnement correct d'une multitude de systèmes d'organes et tissus, les plus importants étant l'appareil reproducteur, le cerveau et le système neuro-endocrinien. Par conséquent, il a été amplement établi que l'organisme en développement est extrêmement sensible aux expositions chimiques susceptibles d'interférer avec l'action hormonale normale au cours des étapes critiques du développement (OMS, [http://www.who.int/ipcs/publications/new\\_issues/endocrine\\_disruptors/en/index.html](http://www.who.int/ipcs/publications/new_issues/endocrine_disruptors/en/index.html)).

Ces étapes englobent la gestation (vie embryonnaire et fœtale), l'allaitement, l'adolescence mais également la sénescence. Le système endocrinien contrôle les voies essentielles de la prolifération et différenciation cellulaire ainsi que du développement des organes à travers un ensemble de fonctions régulées au cours de son développement, notamment la production, le transport, le métabolisme et l'expression des récepteurs des hormones. Il n'est dès lors pas étonnant que les perturbations du système endocrinien au cours de périodes critiques de sensibilité soient associées au risque le plus élevé d'effets néfastes pour la santé. Dans de nombreux cas, les effets de l'interférence des substances chimiques sont irréversibles et demeurent pratiquement inchangés au cours de la vie de l'organisme atteint. L'exposition aux PEC au cours de la période de "programmation" du système endocrinien peut induire un changement permanent de fonction ou de sensibilité aux signaux activateurs/inhibiteurs. Il existe souvent une période de latence considérable entre le moment de l'exposition et celui auquel les effets se manifestent (sur le plan clinique). Au niveau des maladies humaines, le moment auquel a lieu l'exposition est crucial en raison de l'existence de périodes critiques du développement marquées par une susceptibilité accrue vis-à-vis des perturbateurs endocriniens environnementaux. Lorsque la programmation d'une fonction est perturbée ou altérée, par exemple la santé reproductive, une interférence avec l'organisation de la vie précoce est possible. Suit alors une période de latence au terme de laquelle la fonction est activée et le dysfonctionnement devient apparent. L'exposition à un niveau identique du même signal endocrinien aux cours des différentes étapes de la vie peut produire des effets différents.

Parmi les exemples les plus frappants figurent (Kortenkamp et al., 2012):

- 1) L'action de substances chimiques capables d'interférer avec l'action androgène au cours de la fenêtre de programmation mâle chez le fœtus, notamment les antagonistes aux récepteurs androgènes tels que certains pesticides à base de dicarboximides, imidazoles et azoles, ainsi que certains phtalates. Certains effets d'une activité réduite des androgènes chez les animaux d'expérience ne se manifestent qu'à l'âge adulte. Parmi ceux-ci se trouvent des troubles de la fertilité et des néoplasmes. Ces effets sont généralement irréversibles.
- 2) Des études épidémiologiques ont montré que l'exposition à la dioxine (TCDD (2,3,7,8-tétrachlorodibenzo- -p-dioxine)) au cours de la vie périnatale a un effet néfaste sur la qualité du sperme, alors qu'une exposition à l'âge adulte n'a aucune influence sur celle-ci. En ce qui concerne la fonction reproductive tant chez les humains que chez les animaux, la vie fœtale constitue la période la plus vulnérable en raison des événements structurels et fonctionnels rapides qui la caractérisent.
- 3) L'œstradiol et les substances chimiques œstrogènes sont susceptibles d'interférer avec le système des peptides KiSS chez les rongeurs au cours de la période néonatale, avec des répercussions sur l'âge de la puberté.
- 4) L'acquisition de la capacité reproductive féminine (ovulation) est programmée in utero et peut être perturbée à ce stade par des signaux intempestifs provenant de

substances chimiques telles que le DES (diéthylstilbestrol), avec des conséquences multiples et irréversibles. La vie postnatale précoce est également une période de maturation rapide (par exemple le système nerveux central se développe rapidement au cours de cette période, y compris l'hypothalamus, qui contrôle la reproduction). L'organisation du contrôle neuro-endocrinien de la reproduction ne s'achève qu'après la naissance et demeure sensible à l'interaction des PEC au cours de la période néonatale, comme l'a démontré le contrôle de l'ovulation chez les rongeurs. L'allaitement ou l'alimentation au lait artificiel pourrait avoir une importance particulière en raison de la capacité du lait humain à concentrer les PEC ainsi que des taux potentiellement élevés de phyto-œstrogènes dans le lait de soja et/ou des plastifiants dans les contenants de lait artificiel pour nourrissons. On suspecte que de nombreux cancers d'origine hormonale, notamment le cancer du sein, de la prostate, des testicules, de l'ovaire et de l'endomètre, trouvent en partie leur origine au cours de la période fœtale et pubère. Une sensibilité accrue aux substances chimiques impliquées dans ces cancers a été décrite au cours de ces étapes de la vie.

- 5) L'action des hormones thyroïdiennes au cours du développement utérin est fondamentale dans de nombreux moments clés du développement, notamment le développement du cerveau et du système neuro-endocrinien. Une action thyroïdienne perturbée par une exposition à des substances chimiques à cette étape du développement peut avoir des effets néfastes et irréversibles sur les capacités cognitives.

Il est important de souligner que certains effets latents potentiels susceptibles d'être induits par des expositions à court terme au cours de fenêtres critiques du développement sont très difficiles à identifier. En effet, certains effets des PEC s'étalent sur plusieurs générations.

L'exposition d'un adulte à un PEC peut avoir des conséquences différentes de celles de l'exposition d'un fœtus en développement ou d'un nourrisson. L'exposition à l'âge adulte peut être compensée par des mécanismes homéostatiques normaux et ne produit donc pas nécessairement des effets significatifs ou détectables. Néanmoins, chez les personnes âgées, l'exposition au polychlorobiphényle s'est avérée constituer un facteur de risque pour l'apparition d'un diabète du type 2 (Lee et al., 2011). En fait, dans le domaine des perturbateurs endocriniens, le concept de "l'origine fœtale des pathologies de l'adulte" est fréquemment utilisé pour décrire le constat que l'environnement d'un organisme en développement, ce qui englobe l'environnement maternel (chez les mammifères euthériens), l'œuf (autres vertébrés) et l'environnement externe, interagit avec les gènes et l'épigénome, déterminant ainsi la tendance de cet individu à développer une maladie ou un dysfonctionnement plus tard dans sa vie. Ce concept peut être étendu au-delà de la période fœtale pour inclure la période de développement postnatal précoce, lorsque les organes poursuivent un développement considérable, ce qui est désigné comme "l'origine développementale des maladies de l'adulte".

En résumé, en tenant compte de l'incertitude scientifique relative à certains aspects (par ex. expérimentaux) de cette problématique, le CSS conclut qu'il y a suffisamment de preuves quant à la très haute sensibilité de l'organisme en développement aux expositions aux substances chimiques susceptibles d'interférer avec les actions hormonales normales pendant les étapes critiques du développement. Ces étapes englobent la gestation (vie embryonnaire et fœtale), l'allaitement, l'adolescence mais également la sénescence.

#### **4. Recherche complémentaire et politique (Nicolopoulou-Stamati et al., 2001)**

4.1 Le présent avis du CSS devrait être lu parallèlement à l'avis précédent du CSS (CSS, 2013). Les deux avis soulignent la complexité biologique des PEC au niveau de leur nature et des mécanismes à la base de leurs effets. Par conséquent, toute politique sanitaire relative à ces

substances requiert la prise en compte de ce vaste éventail d'aspects. Il est dès lors nécessaire que cette politique permette la recherche et l'évaluation des effets de perturbation endocrinienne pour un large éventail de substances chimiques pour lesquelles il y a des indications qu'elles possèdent une ou plusieurs des caractéristiques abordées.

4.2 Les perturbateurs endocriniens chimiques remettent en question des dogmes bien établis des tests toxicologiques classiques. Le problème n'est pas que les méthodes existantes doivent être abandonnées (en effet, la toxicologie classique a permis d'identifier un certain nombre de PEC, dont certains ont été retirés du marché de l'UE, mais beaucoup d'entre eux sont toujours présents dans l'environnement et continuent d'être à l'origine d'une exposition). Elles devraient plutôt être complétées d'un ensemble de méthodes abordant les problématiques des doses-effets non monotones et des fenêtres critiques d'exposition. En outre, les conséquences pour l'évaluation des risques posés par les substances chimiques doivent être examinées. Pour certains PEC, les notions de DSE, DSENO ainsi que des valeurs apparentées devraient être réexaminées à la lumière des données relatives aux perturbations endocriniennes. Des aspects spécifiques de ces évaluations plus approfondies (par exemple les relations dose/effet) peuvent être abordés à court terme. D'autres aspects (par exemple les effets sur plusieurs générations, les effets d'une exposition "cocktail") requerront davantage de recherches sur des périodes plus longues. Par conséquent, l'attitude à adopter dans de tels cas d'incertitude doit être fondée sur le principe de précaution et viser à limiter l'exposition de la population.

4.3 Le Conseil partage le point de vue qu'il existe actuellement suffisamment de preuves scientifiques pour instaurer des mesures plus draconiennes afin de réduire l'exposition de la population aux PEC. La législation européenne actuelle, telle que le Règlement REACH (CE/1907/2006), le Règlement UE/528/2012 sur les produits biocides, le Règlement CE/1223/2002 relatif aux produits cosmétiques et la Directive 2009/48/CE relative à la sécurité des jouets, est utile à cet effet. C'est particulièrement le cas du règlement REACH, qui tient compte de la complexité, de l'incertitude et du principe de précaution. Néanmoins, dans le contexte actuel d'ubiquité des PEC dans l'environnement, ces initiatives n'abordent que des fragments de ce problème. Une politique plus globale portant sur le problème dans son ensemble, y compris tous ses aspects nouveaux, est indispensable.

## 5. REFERENCES

European Food Safety Authority (Autorité européenne de sécurité des aliments) Scientific Opinion on the hazard assessment of endocrine disruptors: Scientific criteria for identification of endocrine disruptors and appropriateness of existing test methods for assessing effects mediated by these substances on human health and the environment. The EFSA Journal 2013;11:3132-54.

Eustache F, Mondon F, Canivenc-Lavier MC, Lesaffre C, Fulla Y, Berges R et al. Chronic dietary exposure to a low-dose mixture of genistein and vinclozolin modifies the reproductive axis, testis transcriptome, and fertility. Environ Health Perspect 2009;117:1272-79.

Kortenkamp A. Low dose mixture effects of endocrine disruptors: implications for risk assessment and epidemiology. International Journal of Andrology 2008;31:233-40.

Kortenkamp A, Olwenn M, Faust M, Evans R, McKinlay R, Orton F et al. State of The Art Assessment of Endocrine Disrupters. Annex I Summary of the State of Science. Brussels: European Commission; Final Report, Project Contract Number 070307/2009/550687/SER/D3; 2012.

Internet:[http://ec.europa.eu/environment/endocrine/documents/4\\_Annex%20I%20Summary%20of%20Science%20ED%20V6.pdf](http://ec.europa.eu/environment/endocrine/documents/4_Annex%20I%20Summary%20of%20Science%20ED%20V6.pdf)

Lee DH, Lind PM, Jacobs DR, Jr., Salihovic S, van Bavel B, Lind L. Polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides in plasma predict development of type 2 diabetes in the elderly: the prospective investigation of the vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) study. Diabetes Care 2011;34(8):1778-84.

Nicolopoulou-Stamati P, Hens L, Howard CV. Endocrine disruptors. Environmental health and policies. Environmental Science and Technology Library. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, The Netherlands; 2001.

Nordberg M, Duffus JH, Templeton DM. IUPAC – International Union of Pure and Applied Chemistry. Chemistry and Human Health division. Glossary of terms used in toxicokinetics (IUPAC Recommendations 2003). Pure Appl. Chem 2004;76(5):1033-82. Internet: <http://www.iupac.org/publications/pac/2004/pdf/7605x1033.pdf>

Palanza P, Parmigiani S, Liu H, vom Saal FS. Prenatal exposure to low doses of the estrogenic chemicals diethylstilbestrol and o,p'-DDT alters aggressive behavior of male and female house mice. Pharmacol Biochem Behav 1999;64:665-72.

Rhomberg LR, Goodman JE. Low-dose effects and non-monotonic dose-responses of endocrine disrupting chemicals: has the case been made? Regulatory Toxicology and Pharmacology 2012;64:130-3.

SHC – Superior Health Council. Bisphenol A – dietary and non-dietary routes of exposure. Brussels: SHC 2012. Advisory report n° 8732.

SHC – Superior Health Council. Letter to the Minister of Social Affairs and Public Health. Answer to a request for an urgent advisory report on endocrine disruptors. Brussels: SHC 2013. Advisory report n° 8914.

Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, Heindel JJ, Jacobs DR, Lee DH et al. Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low-dose effects and non-monotonic dose responses. Endocrine Reviews 2012;33:378-455.

Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, Heindel JJ, Jacobs DR, Lee DH et al. Regulatory decisions on endocrine disrupting chemicals should be based on the principles of endocrinology. *Reproductive Toxicology*, 2013;38:1–15.

vom Saal FS, Hughes C. An Extensive New Literature Concerning Low-Dose Effects of Bisphenol A: Shows the Need for a New Risk Assessment. *Environ Health Perspect* 2005;113:926–33.

WHO – World Health Organization. Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors. International programme on chemical safety (Chapter 1).

Available from:

URL:<[http://www.who.int/ipcs/publications/new\\_issues/endocrine\\_disruptors/en/index.html](http://www.who.int/ipcs/publications/new_issues/endocrine_disruptors/en/index.html)>

## 6. ANNEXES



**Superior  
Health Council**

YOUR LETTER DATED: 12 February 2013  
YOUR REF.: NIRH/MIR/2013/01

OUR REF.: HGR 8914  
DATE: 8 May 2013

ENCLOSURES: -

CONTACT: Madeen Van den Brande  
PHONE: 02 525 09 44  
FAX:  
E-MAIL: madeen.vandenbrande@gezondheid.belgie.be

Ms. Jaume Onkalo  
Minister of Social Affairs and Public Health

Huttenstraat 79-81

1000 Brussels

SUBJECT: Request for an urgent advisory report on endocrine disruptors.

Dear Minister,

On 13 February 2013 the Superior Health Council (SHC) received your request for an advisory report concerning the issue of endocrine disruptors in the light of the on-going discussions on the European level in order to regulate these substances in several legislative frameworks such as REACH, biocides, cosmetics and toys.

The first part of the request asks for the opinion of the SHC on the WHO definition of endocrine disruptors, and on the use or non-use of the criteria "adversity", "mode of action", "relevance", "potency", "lead toxicity", "severity", "specificity" and "irreversibility" for the identification or the characterisation of the danger. The answer is expected for April.

The second question asks whether according to the SHC the scientific elements are sufficient to recognise low dose effects and nonmonotonic dose responses of endocrine disruptors, and which are, following the SHC, the critical windows of sensitivity. The answer to these questions is requested for June.

The SHC wants to express its disappointment about the way in which its opinion is asked. Why was the SHC not consulted in an earlier phase of the process? Discussions on endocrine disruptors are going on already for 15 years or longer and the SHC is consulted only in the final phase of the process, an urgent advisory report being requested now. This is a global, very broad and sensitive issue on which a lot of research has been done and ample international literature exists. Therefore an advisory report of the SHC needs a careful and thorough analysis and consideration of the issue and an in depth examination and summary of the literature. The Council is most willing to contribute, within the bounds

.be

Superior Health Council  
rue de l'Autonomie 4 • 1070 Brussels • www.health.fgov.be/CSS\_HCR



**Superior  
Health Council**

of its possibilities, to the Belgian activities in a constructive way, but in view of the very limited timing the only possibility is to formulate initial comments instead of a constructive and founded support to a Belgian position. So the SHC has the feeling being consulted only "pro forma" and insists to be involved in the future during an earlier phase of the process.

The first question was treated by experts in endocrinology and discussed in the permanent working group of the SHC on chemicals. This advisory report refers to the adverse health effects of endocrine disruptors.

In general the Council focuses on the limiting interpretation of the definition of "endocrine disruptors" as provided in the documents at stake. The Council understands that stakeholders as industry aim limiting tests at a level which is financially acceptable. On the other hand, from a scientific and a public health point of view, it is advisable widening the scope of endocrine disruptors to substances and mixtures for which scientifically sound laboratory evidence has been developed. The Council wants to avoid that a too limiting definition excludes in beforehand groups of products or pollutants which might offer a hazard to public health.

The present comments refer to a recent EU report (*extracts in italics*) on the protection of public health from endocrine disruptors (2012/2066(INI)) that was voted by the European Parliament on 13 March 2013.

*Definition from the WHO/IPCS (2002) report: "An endocrine disruptor is an exogenous substance or mixture that alters function(s) of the endocrine system and consequently causes adverse health effects in an intact organism, or its progeny, or (sub)populations." A potential endocrine disruptor is "an exogenous substance or mixture that possesses properties that might be expected to lead to endocrine disruption in an intact organism, or its progeny, or (sub)populations." (<http://www.who.int/ipcs/publications/enrich1.pdf>).*

(-)The **endocrine system** includes any cell in the body producing and releasing chemical mediators (the hormones) for action on other cells through specific receptors. Originally, the hormones were thought to be only produced by endocrine glands and to be released into the circulation to act away from their sites of origin. Now, it is recognized that hormone-producing cells are not only located in endocrine glands but also in other tissues (e.g. the stomach and the adipose tissue) and that their action can also take place in the vicinity of their site of origin. It is important that the endocrine system is viewed in such a broad sense in the perspective of endocrine disruption.

(-)The definition mentions not only individual substances but also **mixtures**. This is most relevant from an environmental point of view because, except accidental toxic spills exposing to high doses of a single chemical ("Seveso"), humans are most commonly exposed to low doses of several chemicals together. Different environmental media (e.g. sludge of different types) and mixtures of pollutants (e.g. pesticides) were shown having endocrine disrupting properties. The issue is rather complex since as experience from the past (e.g. on biocides or vegetation protection substances) showed, difficulties in developing strategies analyzing the hazards of these mixtures exist. More importantly, the approach for testing by industry and legislating by authorities has been so far oriented towards individual chemicals.

**.be**

Superior Health Council  
rue de l'Autonomie 4 • 1070 Brussels • [www.health.fgov.be/CSS\\_HGR](http://www.health.fgov.be/CSS_HGR)



(-)The definition equally refers to **intact organisms**. With regard to this approach the Council wants to stress that *in vitro* testing including the use of micro-organisms with reporter genes is useful but complementary to the *in vivo* approach. While evidence of effects *in vitro* is highly suggestive of endocrine disruption, absence of effects does not exclude endocrine disruption because several parameters such as critical windows of sensitivity and interaction with endogenous endocrine system are not included. Although it is recommended to limit animal testing, and in that case the advice of the ethical council dealing with animal maltreatment is most indicated, it can be inadequate to rely on only one approach.

*"G. Stresses that it is essential to base the criteria to determine endocrine disrupting properties on a comprehensive hazard assessment carried out on the basis of state of the art science, taking into account potential combination effects as well as long-term effects and effects during critical windows of development; the hazard assessment should then be utilized in the risk assessment and risk management procedures as prescribed in various relevant legislation;"*

Importantly, according to the above WHO definition, a **potential endocrine disruptor** is an exogenous chemical, or mixture of chemicals, that interferes with any aspect of hormone action. When such interference leads to hazard, the chemical becomes effectively an **endocrine disruptor** requiring risk assessment. Thus the conditions of screening for hazard identification are critical including the selected endpoints, the age window of exposure, the latency between exposure and effects, the frequency of exposure, the dose of chemicals and the possible mixture effects, among other parameters. Therefore the word *comprehensive* hazard assessment is crucial.

*"B. Takes the view that the criteria for defining endocrine disruptors should be based on criteria for defining 'adverse effect' and 'endocrine mode of action'; the WHO/IPCS definition being the appropriate basis for that purpose; considers that both 'adverse effect' and 'endocrine mode of action' must be examined and weighed up in parallel in a comprehensive assessment; considers that observed effects should be assumed to be harmful if there is scientific data to indicate this; stresses that any possible combination effects such as mixtures or cocktail effects should be taken into consideration;"*

(-) **Adversity** is linked with harm caused by an endocrine disruptor as an outcome of interference with hormone action that is the **mode of action**. While adversity of effects is a component of the definition, the endocrine mode of action provides weight of evidence of endocrine disruption. **Adversity** is meant as any non-physiological observation i.e. that is beyond the "normal" variations within a population. Depending on the conditions (e.g. sample size, cross-sectional versus longitudinal studies) and the endpoint, the normal limits can be adjusted; e.g.: abnormal adiposity can be defined as a BMI > 90<sup>th</sup> centile (overweight) or > 97<sup>th</sup> centile (obesity). In an animal study, it will be defined as adiposity different from a control group. Adversity should not involve any reference to severity because an apparently benign effect occurring first in life can increase the likelihood of other more severe effects occurring subsequently; e.g.: a reduced ano-genital distance in males at birth is a non-severe adverse effect that can be associated with severe effects later in life such as reduced sperm count and testicular cancer.

In relation to endocrine disruptors specific attention should be given to intrauterine

be





exposure.

Moreover adversity in relation to health effects is value loaded. Over the past decades it proved hardly possible determining objective criteria which define "adverse" health characteristics. In relation to endocrine disruptors specific attention should be given to pre-symptomatic effects providing an indication for the likelihood of disease.

(-)On the basis of the present understanding and experimental evidence all chemicals that bind specifically to cell receptors could in some way contribute to endocrine disruption. This implies that data on *in vitro* binding to receptors followed by activation or blocking are certainly relevant. All chemicals binding to receptors at relevant concentrations should be considered potential endocrine disruptors. The **endocrine mode of action**, however, implies that endocrine disruption follows the *in vivo* principles taken from fundamental endocrinology with complex mosaic effects produced through simultaneous actions or a cascade of effects in different tissues with changing sensitivity throughout the life cycle. Moreover these complex events occur at very low concentrations (parts pro billion – ppb); often no threshold dose can be determined. It is very important that scientific studies on the modes of action of endocrine disruptors are pursued. However, while evidence on the endocrine mode of action adds to the demonstration that a chemical is an endocrine disruptor, it is not required according to the definition but useful for characterization. Furthermore, emphasis has been put in the past on sex steroids and thyroid hormones in characterizing the endocrine mode of action of endocrine disruptors. It is now recognized that other endocrine systems or mechanisms can be involved as well. Of major importance is that endocrine disruptors not only act through the classical nuclear receptors, but also through membrane-bound receptors, through estrogen-like receptors, through cytoplasmic interactions, through cross-talk between genomic and non-genomic pathways, and that effects of activation of receptors differ in function of the ligand.

*"25. Stresses that current science does not give sufficient ground for setting a limit value below which adverse effects do not occur and therefore endocrine disruptors should be regarded as 'non-threshold' substances, and that any exposure to such substances may entail a risk, unless the manufacturer can show scientific proof that a threshold can be identified, taking into account increased sensitivities during critical windows of development, and the effects of mixtures;"*

**Low-dose effects and non-monotonic dose responses** have been proven for some endocrine disruptors and should be considered as a possibility for any potential endocrine disruptor until evidence of no such effects is provided using low to very low doses (usually in the range of human exposure). This issue is challenging the classical concepts of toxicology based on thresholds below which exposure should not cause any adverse effect. This is also challenging the screening programs since they tend towards reduced number of tested doses in a single condition that could not be in the **window of highest sensitivity** for endocrine disruptors. Evidence is accumulating that prenatal and early postnatal periods are crucial for the fetus establishing regulation of essential body functions. This organizing phase will determine homeostasis of processes such as control of energy balance and reproduction for the entire life under the influence of physiological environmental factors including nutrition and stress as well as non-physiological factors such as endocrine disruptors. Women before and during

.be



**Superior  
Health Council**

pregnancy and young children are thus a priority concern. The issues of low dose effects and critical windows of sensitivity cannot be addressed separately since they are central in the demonstration that a chemical is or is not an endocrine disruptor.

Sincerely yours,

On behalf of the Superior Health Council,

André Pauwels,  
CSS Coordinator

***The following experts were involved in drawing up the advice:***

- Mr. ADANG Dirk (environmental health - UCL)
- Mr. BOURGUIGNON Jean-Pierre (pediatric endocrinology - ULg)
- Ms. CHARLIER Corinne (toxicology - ULg)
- Mr. DEMOULIN Vincent (ecotoxicology - ULg)
- Ms. DIRINCK Eveline (endocrinology - UZA)
- Mr. HENS Luc (human ecology - VITO)
- Mr. STEURBAUT Walter (human exposure - UGent)
- Mr. VAN GAAL Luc (endocrinology - UZA)
- Ms. VANHAECKE Tamara (toxicology - VUB)
- Mr. VAN LAREBEKE-ARSCHODT Nicolas (toxicology, cancer - UGent)
- Mr. VERSTEGEN Geert (toxicology - Antigifcentrum)

**be**

**Superior Health Council**  
rue de l'Autonomie 4 • 1070 Brussels • [www.health.fgov.be/CSS\\_HGR](http://www.health.fgov.be/CSS_HGR)

## 7. COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

Tous les experts ont participé *à titre personnel* au groupe de travail. Les noms des experts du CSS sont annotés d'un astérisque \*.

Les experts suivants ont participé à l'élaboration de l'avis :

BOURGUIGNON Jean-Pierre	Pediatric endocrinology	ULg
CHARLIER Corinne	Toxicology	ULg
DEWALQUE Lucas	Toxicology	ULg
DIRINCK Eveline	Endocrinology	UZA
HENS Luc*	Human ecology	VITO
MAGHUIN-ROGISTER Guy*	Food analysis	ULg
PUSSEMIER Luc*	Residues and contaminants, chemical risks	CODA
SCIPPO Marie-Louise*	Food analysis	ULg
VAN DEN BERG Martin	Toxicology	Utrecht
VAN GAAL Luc*	Endocrinology	UZA
VAN LAREBEKE-ARSHODT Nicolas*	Toxicology, cancer	UGent

Les personnes suivantes ont été entendues :

DUVERGER VAN BOGAERT Martine*	Toxicology	IPH
-------------------------------	------------	-----

Le groupe de travail a été présidé par Corinne CHARLIER, Eveline DIRINCK et Marie-Louise SCIPPO et le secrétariat scientifique a été assuré par Marleen VAN DEN BRANDE.

## Au sujet du Conseil Supérieur de la Santé (CSS)

Le Conseil Supérieur de la Santé est un service fédéral relevant du SPF Santé publique, Sécurité de la Chaîne alimentaire et Environnement. Il a été fondé en 1849 et rend des avis scientifiques relatifs à la santé publique aux ministres de la santé publique et de l'environnement, à leurs administrations et à quelques agences. Ces avis sont émis sur demande ou d'initiative. Le CSS ne prend pas de décisions en matière de politique à mener, il ne les exécute pas mais il tente d'indiquer aux décideurs politiques la voie à suivre en matière de santé publique sur base des connaissances scientifiques les plus récentes.

Outre son secrétariat interne composé d'environ 25 collaborateurs, le Conseil fait appel à un large réseau de plus de 500 experts (professeurs d'université, collaborateurs d'institutions scientifiques), parmi lesquels 200 sont nommés à titre d'expert du Conseil. Les experts se réunissent au sein de groupes de travail pluridisciplinaires afin d'élaborer les avis.

En tant qu'organe officiel, le Conseil Supérieur de la Santé estime fondamental de garantir la neutralité et l'impartialité des avis scientifiques qu'il délivre. A cette fin, il s'est doté d'une structure, de règles et de procédures permettant de répondre efficacement à ces besoins et ce, à chaque étape du cheminement des avis. Les étapes clé dans cette matière sont l'analyse préalable de la demande, la désignation des experts au sein des groupes de travail, l'application d'un système de gestion des conflits d'intérêts potentiels (reposant sur des déclarations d'intérêt, un examen des conflits possibles, et un comité référent) et la validation finale des avis par le Collège (ultime organe décisionnel). Cet ensemble cohérent doit permettre la délivrance d'avis basés sur l'expertise scientifique la plus pointue disponible et ce, dans la plus grande impartialité possible.

Les avis des groupes de travail sont présentés au Collège. Après validation, ils sont transmis au requérant et au ministre de la santé publique et sont rendus publics sur le site internet ([www.css-hgr.be](http://www.css-hgr.be)), sauf en ce qui concerne les avis confidentiels. Un certain nombre d'entre eux sont en outre communiqués à la presse et aux groupes cibles parmi les professionnels du secteur des soins de santé.

Le CSS est également un partenaire actif dans le cadre de la construction du réseau EuSANH (*European Science Advisory Network for Health*), dont le but est d'élaborer des avis au niveau européen.

Si vous souhaitez rester informé des activités et publications du CSS, vous pouvez envoyer un mail à l'adresse suivante : [info.hgr-css@health.belgium.be](mailto:info.hgr-css@health.belgium.be) .