



Conseil Supérieur de la Santé

VOTRE LETTRE DU 12/02/2013

VOS RÉF. MRB/MR/201301

NOS RÉF. CSS 8914

DATE 17/05/2013

ANNEXE(S)

CONTACT Marleen Van den Brande

TÉL. 02/5250944

FAX

E-MAIL marleen.vandenbrande@sante.belgique.be

OBJET

Madame la Ministre,

Le 13 février 2013, le Conseil supérieur de la Santé (CSS) a reçu votre demande d'avis relative à la problématique des perturbateurs endocriniens introduite dans le cadre des discussions menées actuellement au niveau européen. Ces dernières ont pour but de pouvoir réglementer ces substances dans différents cadres législatifs tels que le règlement REACH, le règlement sur les biocides et celui sur les produits cosmétiques et la directive sur 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 une identification ou une caractérisation du danger. La réponse à cette question est attendue pour le mois d'avril.

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 est attendue pour le mois de juin.

Le CSS souhaite exprimer sa déception quant à la manière dont son avis a été sollicité. Pourquoi le CSS n'a-t-il pas été consulté plus tôt dans le processus? En effet, voici 15 ans, voire plus, que des discussions sont menées sur les perturbateurs endocriniens, alors que le CSS n'est consulté qu'en phase finale de ce processus, et ce par une demande d'avis urgente. Il s'agit d'une problématique très vaste, sensible et à l'échelle mondiale. Elle a dès lors fait l'objet de nombreuses recherches et la littérature internationale à ce sujet est abondante. C'est pourquoi un avis du CSS requiert une analyse et une étude soignées et approfondies de la problématique ainsi qu'un examen détaillé de la littérature et un résumé de celle-ci. Le Conseil contribuera très volontiers et de façon constructive aux activités belges dans les limites de ses possibilités, mais compte tenu du temps très limité qui lui est imparti, il lui est seulement possible de

.be



Conseil Supérieur de la Santé

formuler des commentaires préliminaires au lieu de fournir un soutien constructif et fondé à une position belge. Le CSS a dès lors le sentiment d'avoir été consulté "pour la forme" uniquement et insiste pour qu'à l'avenir, il soit impliqué à un stade antérieur du processus.

La première question a été traitée par des experts en endocrinologie et discutée au sein du groupe de travail permanent du CSS chargé des substances chimiques. Le présent avis porte sur les effets néfastes sur la santé des perturbateurs endocriniens.

D'une manière générale, le Conseil se concentre sur l'interprétation limitative de la définition de «perturbateurs endocriniens» telle que fournie dans les documents en cause. Le Conseil comprend que les parties prenantes, telles que l'industrie, cherchent à limiter les essais à un niveau financièrement acceptable. D'autre part, d'un point de vue scientifique et de la santé publique, il est recommandé d'élargir la portée de la définition des perturbateurs endocriniens à des substances et des mélanges pour lesquels des preuves scientifiquement solides ont été obtenues en laboratoire. Le Conseil souhaite éviter qu'une définition trop limitative exclue d'emblée des groupes de produits ou de polluants susceptibles de présenter un risque pour la santé publique.

Les présents commentaires font référence à un rapport récent de l'UE (extraits en italique) sur la protection de la santé publique contre les perturbateurs endocriniens (2012/2066 (INI)) qui a été voté par le Parlement européen le 13 Mars 2013.

Définition issue du rapport de l'OMS/IPCS (2002) Un perturbateur endocrinien est une substance ou un mélange exogène altérant les fonctions du système endocrinien et induisant donc des effets nocifs sur la santé d'un organisme intact, de ses descendants ou (sous-)populations. Un perturbateur endocrinien potentiel est «une substance ou un mélange exogène possédant des propriétés susceptibles d'induire une perturbation endocrinienne dans un organisme intact, chez ses descendants ou (sous-)populations.» (<http://www.who.int/ipcs/publications/en/ch1.pdf>).

Le **système endocrinien** comprend n'importe quelle cellule du corps produisant et libérant des médiateurs chimiques (les hormones) destinés à agir sur d'autres cellules grâce à des récepteurs spécifiques. Au départ, on pensait que les hormones étaient produites exclusivement par les glandes endocrines et libérées dans la circulation afin d'agir loin de leurs sites d'origine. Il est à présent admis que les cellules productrices d'hormones ne sont pas seulement situées dans les glandes endocrines, mais également dans d'autres tissus (par exemple, l'estomac et le tissu adipeux) et que leur action peut également avoir lieu dans le voisinage de leur site d'origine. Pour aborder la problématique de la perturbation endocrinienne, il est important de considérer le système endocrinien dans un sens aussi large.

(-) La définition mentionne non seulement des substances individuelles mais également des **mélanges**. Ce point est particulièrement pertinent au niveau environnemental, car, hormis les cas de déversements accidentels de produits toxiques provoquant une exposition unique à des doses élevées d'un produit chimique ("Seveso"), les humains sont le plus souvent exposés à de faibles doses de plusieurs produits chimiques simultanément. On a démontré que différentes voies environnementales (par exemple différents types de boue) et des mélanges de polluants (par exemple des pesticides) ont des propriétés perturbatrices endocriniennes. La question est plutôt complexe, étant donné que, comme



l'expérience du passé (par exemple sur les biocides ou les substances phytopharmaceutiques) l'a démontré, l'élaboration de stratégies analysant les risques de ces mélanges présente des difficultés. Mais surtout, l'approche adoptée jusqu'à présent quant aux essais effectués par les soins de l'industrie et aux lois élaborées par les autorités se concentrait sur des produits chimiques individuels.

(-) La définition fait également référence aux **organismes intacts**. Par rapport à cette approche, le CSS souhaite souligner que les tests *in vitro* impliquant l'utilisation de micro-organismes avec des gènes rapporteurs, est utile mais complémentaire de l'approche *in vivo*. Si les preuves d'effets *in vitro* sont très évocatrices de perturbations endocriniennes, l'absence d'effets n'exclut pas la perturbation endocrinienne, car plusieurs paramètres, tels que les périodes critiques de sensibilité et l'interaction avec le système endocrinien endogène, ne sont pas pris en compte. Bien qu'il soit recommandé de limiter l'expérimentation animale, et qu'en cas de recours à celle-ci, il convient de solliciter l'avis du conseil d'éthique chargé de la maltraitance des animaux, il peut être insuffisant de s'appuyer sur une seule approche.

“6. Souligne qu'il est important que le critère visant à déterminer les propriétés de perturbateur endocrinien se fonde sur une analyse globale des risques effectuée au regard des connaissances scientifiques actuelles en tenant compte de l'effet combiné éventuel des impacts à long terme et des effets enregistrés durant les fenêtres critiques de développement, sachant que cette analyse des risques devrait alors être intégrée dans les procédures d'évaluation et de gestion des risques prévues dans les diverses législations concernées.”

Il est important de noter que, selon la définition de l'OMS ci-dessus, un **perturbateur endocrinien potentiel** est une substance chimique exogène, ou un mélange de substances chimiques, qui interfère avec n'importe quel aspect de l'action hormonale. Lorsque de telles interférences induisent un risque, la substance chimique devient en fait un **perturbateur endocrinien** qui requiert une évaluation des risques. Dès lors, les conditions de dépistage des risques sont essentielles. Parmi celles-ci figurent les paramètres d'évaluation sélectionnés, la fenêtre d'exposition liée à l'âge, le temps de latence entre l'exposition et les effets, la fréquence de l'exposition, la dose des substances chimiques et les effets de mélanges possibles. C'est pourquoi la formulation "évaluation des risques *détaillée*" est essentielle.

“8. estime que les critères de définition des perturbateurs endocriniens doivent reposer sur des éléments visant à définir l'«effet préjudiciable» et le «mécanisme d'action endocrinien», la définition de l'OMS/PISC constituant une base appropriée à cette fin; est d'avis qu'il est nécessaire d'analyser et de mettre ces deux critères en balance afin d'effectuer une évaluation globale et que les effets observés doivent être considérés comme préjudiciables si des données scientifiques vont dans ce sens; souligne que les éventuels effets combinés, tels que les mélanges ou les effets cocktail, doivent être pris en compte;”

(-) les **effets néfastes** sont liés à un dommage causé par un perturbateur endocrinien qui, du fait de son **mode d'action**, interfère avec une action hormonale. Alors que le caractère néfaste des effets est un élément de la définition, le mécanisme d'action endocrinien constitue le poids de la preuve quant à l'existence



de perturbations endocriniennes. Les **effets néfastes** désignent tout constat non physiologique, c'est-à-dire au-delà des variations "normales" au sein d'une population. En fonction des conditions (par exemple taille de l'échantillon, études transversales vs. longitudinales) et du paramètre d'évaluation, les limites de la normale peuvent être ajustées; par exemple: une adiposité anormale peut être définie comme un IMC > 90ème percentile (surpoids) ou > 97e percentile (obésité). Dans une étude animale, celle-ci sera définie comme une adiposité différente à celle d'un groupe de contrôle. Les effets néfastes ne devraient entraîner aucune référence à la gravité, car un effet apparemment bénin à un stade précoce de la vie peut augmenter la probabilité de voir apparaître d'autres effets plus graves plus tard; par exemple: une distance ano-génitale réduite chez les mâles à la naissance est un effet néfaste non grave qui peut être associé à des effets graves plus tard dans la vie, comme une numération des spermatozoïdes réduite et le cancer des testicules.

Par rapport aux perturbateurs endocriniens, une attention particulière devrait être accordée à l'exposition intra-utérine.

De plus, la notion d'effets néfastes dans un contexte d'effets sur la santé est une notion chargée de valeurs. Au cours des dernières décennies, il s'est avéré pratiquement impossible d'identifier des critères objectifs permettant de définir les propriétés "néfastes" pour la santé. Par rapport aux perturbateurs endocriniens, une attention particulière devrait être accordée aux effets pré-symptomatiques qui fournissent une indication quant à la probabilité de voir apparaître une pathologie.

(-) Sur la base des connaissances actuelles et des preuves expérimentales, toutes les substances chimiques qui se lient spécifiquement à des récepteurs cellulaires pourraient contribuer d'une façon ou d'une autre à la perturbation endocrinienne. Cela signifie que les données sur la liaison *in vitro* aux récepteurs suivie d'une activation ou d'un blocage sont certainement pertinentes. Toutes les substances chimiques qui se lient à des récepteurs à des concentrations pertinentes devraient être considérées comme des perturbateurs endocriniens potentiels. Néanmoins, le **mécanisme d'action endocrinien** implique que la perturbation endocrine se fait selon les principes *in vivo* de l'endocrinologie fondamentale avec des effets mosaïques complexes produits par des actions simultanées ou une cascade d'effets dans les différents tissus présentant une sensibilité variable tout au long du cycle de vie. En outre, ces événements complexes se produisent à des concentrations très faibles (parties par milliard - ppb); dans de nombreux cas, il n'est pas possible d'identifier une dose seuil. La poursuite des études scientifiques sur les modes d'action des perturbateurs endocriniens est d'une importance fondamentale. Toutefois, bien que les preuves relatives au mécanisme d'action endocrinien contribuent à démontrer qu'une substance chimique est un perturbateur endocrinien, la définition ne le requiert pas. Néanmoins, il s'agit d'un élément utile pour caractériser la substance. En outre, par le passé, l'accent a été mis sur les stéroïdes sexuels et les hormones thyroïdiennes pour définir le mécanisme d'action endocrinien des perturbateurs endocriniens. Il est à présent admis que d'autres systèmes ou mécanismes endocriniens peuvent également être impliqués. Fait particulièrement important: les perturbateurs endocriniens n'agissent pas uniquement par le biais des récepteurs nucléaires classiques, mais également par le biais des récepteurs liés à la membrane, par le biais des récepteurs de type œstrogène, par des interactions cytoplasmiques, par l'interférence entre les voies génomique et non-génomique, et que les effets de l'activation de récepteurs diffèrent en fonction du ligand.



“25. Souligne que la science ne constitue pas en l'état une base de réflexion suffisante pour fixer un seuil en dessous duquel des effets préjudiciables ne surviendraient pas et que les perturbateurs endocriniens doivent, dans ces conditions, être assimilés à des substances «dépourvues de seuil», sachant que toute exposition à ces substances peut alors constituer un risque, sauf si le fabricant est en mesure de démontrer scientifiquement l'existence d'un tel seuil, et ce en tenant compte tant de l'augmentation de la sensibilité durant les fenêtres critiques de développement que de l'effet des mélanges;

Des effets à faible dose et des relations doses/effet non monotones ont été démontrés pour certains perturbateurs endocriniens. Cette possibilité doit être envisagée pour tout perturbateur endocrinien éventuel jusqu'à ce que la preuve du contraire puisse être apportée à l'aide de doses faibles à très faibles (au niveau auquel se situe généralement l'exposition humaine). Cette problématique remet en question les préceptes classiques en toxicologie fondés sur des seuils en-dessous desquels l'exposition ne devrait pas avoir d'effet néfaste. Il en est de même pour les programmes de dépistage, étant donné qu'ils ont tendance à se baser sur un nombre réduit de doses testées dans des conditions uniques qui pourraient ne pas exister dans la **fenêtre de susceptibilité la plus élevée** pour les perturbateurs endocriniens. Les preuves s'accumulent que les périodes prénatale et postnatale précoce sont fondamentales dans l'établissement de la régulation des fonctions essentielles de l'organisme chez le fœtus/nourrisson. Cette phase d'organisation déterminera l'homéostasie de processus tels que le contrôle de l'équilibre énergétique et la reproduction pour la vie entière sous l'influence de facteurs environnementaux physiologiques, y compris la nutrition et le stress, ainsi que des facteurs non physiologiques tels que les perturbateurs endocriniens. Les femmes enceintes ou susceptibles de le devenir ainsi que les jeunes enfants sont donc une préoccupation prioritaire. Les problématiques relatives aux effets à faible dose et aux périodes critiques de sensibilité ne peuvent être traitées séparément car elles jouent un rôle essentiel dans la démonstration qu'une substance chimique est ou n'est pas un perturbateur endocrinien.

Cordialement,

Au nom du Conseil supérieur de la Santé,

André Pauwels,
Coordinateur du CSS



Conseil Supérieur de la Santé

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

- M. ADANG Dirk (santé environnementale - UCL)
- M. BOURGUIGNON Jean-Pierre (endocrinologie pédiatrique - ULg)
- Mme CHARLIER Corinne (toxicologie - ULg)
- M. DEMOULIN Vincent (écotoxicologie - ULg)
- Mme DIRINCK Eveline (endocrinologie – UZA)
- M. HENS Luc (écologie humaine - VITO)
- M. STEURBAUT Walter (exposition humaine - UGent)
- M. VAN GAAL Luc (endocrinologie – UZA)
- Mme VANHAECKE Tamara (toxicologie - VUB)
- M. VAN LAREBEKE-ARSHODT Nicolas (toxicologie, cancer - UGent)
- M. VERSTEGEN Geert (toxicologie - Antigifcentrum)