



Une question perturbante : Qu'est-ce qu'un perturbateur endocrinien ?

Gérard PASCAL

Membre de l'Académie d'agriculture de France

Manuscrit révisé le 3 janvier 2019 - Publié le 04 février 2019 *

* Certaines parties de ce texte ont déjà été publiées dans *Sciences et Pseudosciences* n°315 (2016).

Résumé : Le concept de perturbateur endocrinien (PE) est né à partir d'observations d'anomalies de reproduction et de développement du système reproducteur chez des animaux sauvages et d'effets toxiques différés chez les filles de femmes traitées pendant leur grossesse au diéthylstilbestrol.

La réglementation européenne des pesticides et des biocides a introduit des critères d'exclusion dont la perturbation endocrinienne, qui ont permis aux organisations et associations de s'engouffrer dans la brèche pour obtenir un maximum d'interdictions de molécules de synthèse qualifiées de PE.

Si la définition de l'OMS des PE est unanimement reconnue, l'adoption des critères scientifiques permettant de qualifier une molécule de PE a été l'objet d'une lutte entre lobbies entamée en 2013 et qui ne s'est achevée qu'en 2018 par l'adoption d'un nouveau règlement. La réalité scientifique a, au cours de cette période, eu bien du mal à se faire entendre.

Mots clés : Gestion du risque ; Perturbateur endocrinien ; Pesticide ; Qualité sanitaire.

Abstract : The concept of endocrine disrupter (ED) was born from observations of anomalies in reproduction and development of the reproductive system in wild animals and of delayed toxic effects in girls born from women treated during pregnancy with diethylstilboestrol.

The European regulation of pesticides and biocides introduced exclusion criteria including endocrine disruption, which allowed non-governmental organizations and consumer's associations to get into the breach to obtain a maximum ban of molecules qualified as PE.

While the WHO definition of ED is unanimously recognised, the adoption of the scientific criteria for qualifying a molecule as PE was the subject of a fight between lobbies started in 2013, which ended only in 2018 by the adoption of a new Regulation. During this period, the scientific reality had a lot of trouble to be heard.

Key words : Endocrine disrupter ; Food safety ; Pesticide ; Risk management.

1 Introduction

C'est en 1991 que certains composés chimiques pouvant interférer avec le métabolisme des hormones et perturber le fonctionnement du système endocrinien sont, pour la première fois, qualifiés de « perturbateurs endocriniens » [1]. Le vocabulaire était nouveau, mais pas le constat forgé depuis des décennies à partir d'observations faites dans la nature et en labora-

toire : des composés naturels ou de synthèse peuvent avoir des effets œstrogéniques. Dès 1979, des colloques étaient consacrés au sujet (comme, par exemple, le symposium « Oestrogens in the Environment »). En 1980, des travaux expérimentaux [2] mettaient en évidence les effets transplacentaires du diéthylstilbestrol (DES) dont les conséquences en termes de cancers et de reproduction avaient été signalées par des études épidémiologiques dès le début des années 1970¹.

2 Un peu d'histoire

En remontant encore plus loin dans le passé, entre les deux guerres mondiales, Edward Charles Dodds, un chimiste anglais de l'Université de Londres à la recherche d'un puissant œstrogène de synthèse examinait l'effet chez le rat ovariectomisé de diverses structures chimiques [3]. Parmi les molécules passées au crible se trouvait le 4:4'-dihydroxy-diphenyl propane, plus connu sous le nom de bisphénol A (BPA). Mais son activité se révéla beaucoup trop faible pour envisager, à l'époque, une application médicale². Dodds poursuivit ses travaux pour aboutir à la découverte de ce qu'il qualifia de « substance mère » en matière de propriétés œstrogéniques : le diéthylstilbestrol ou DES [6]. Le DES fut commercialisé à partir des années 1940 pour le traitement thérapeutique de nombreux « problèmes » féminins en relation avec les menstruations, la ménopause, les nausées pendant la gestation ou la prévention des fausses couches. Le DES fut également injecté aux bovins pour accroître la production de viande. Ainsi, pendant 30 ans, il a été prescrit à des millions de femmes enceintes et injecté à des millions d'animaux jusqu'à son interdiction en clinique humaine en 1971 aux USA, puis dans le monde entier, lorsque les premières études épidémiologiques ont montré l'apparition de cancers vaginaux chez de jeunes femmes exposées *in utero*³. Il fut ensuite interdit en élevage, en particulier aux USA (en 1979) où il était largement employé.

Par ailleurs, c'est au début des années 1950, après que des chimistes eurent synthétisé les premières résines époxy avec du BPA, que sa production commerciale commença : son avenir se révéla dans les plastiques et non dans les pharmacies !

En 1977, devant l'importance de l'utilisation du BPA et le nombre de personnes exposées professionnellement, le National Toxicology Program nouvellement créé aux USA, a pris l'initiative d'une étude de cancérogenèse. Le rapport rendu en 1982 conclut qu'il n'y avait pas d'évidence convaincante de cancérogénicité du BPA [7]. À partir de la plus faible dose ayant un effet délétère (50 mg/kg de poids corporel/j), l'agence américaine de protection de l'environnement (EPA) a donc fixé une « dose de référence » en appliquant un facteur d'incertitude de 1000.

¹ Ce texte a été partiellement publié dans le chapitre 5 intitulé « Perturbateurs endocriniens : science ou agit-prop ? » (p 103-120) du livre « Idées reçues et agriculture » (2018) (coord. C. Regnault-Roger), Presses des Mines.

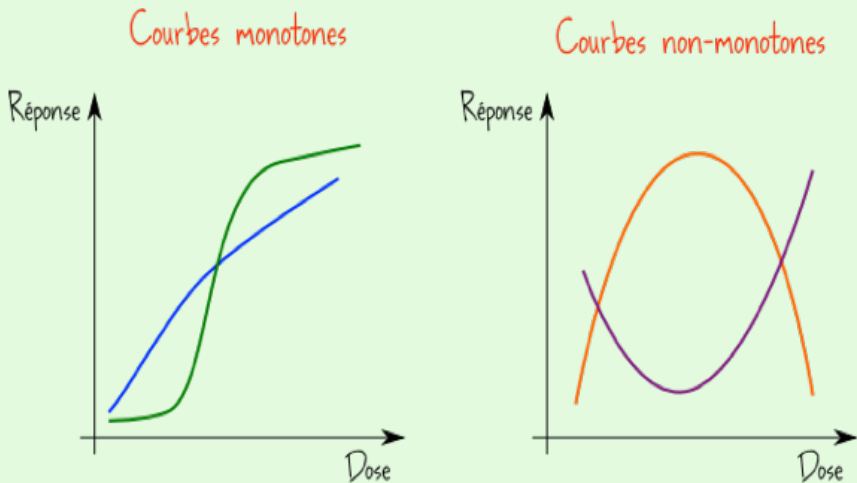
² Il est cependant difficile de quantifier le potentiel œstrogénique du BPA. Comparé à l'activité de l'œstradiol, une des hormones naturelles chez la femme, celle du BPA varie de 100 000 fois moindre à équivalente selon le modèle expérimental et la cible choisis [4,5].

³ De l'ordre de 1/1.000 chez les femmes dont les mères ont été traitées au DES selon le National Cancer Institute des USA.

En 1993, des endocrinologues de l'université de Stanford publièrent des résultats sur les effets œstrogéniques du BPA qui fut alors considéré comme un perturbateur endocrinien [8].

En 1997 et 1998, diverses études ont montré que le BPA manifestait des effets sur le poids de la prostate de la souris et sur la glande mammaire du rat dont les mères avaient été exposées à des doses bien inférieures à 50 mg/kg p.c. (de l'ordre de 0,002 à 0,3 mg/kg p.c.), soit des « doses faibles » (jusqu'à 25 000 fois moins que la dose ayant un effet délétère définie par l'EPA) et sur l'utérus du rat exposé à la dose de 0,1 mg/kg p.c./j [9,10,11].

La dose et ses effets



Au XVI^{ème} siècle, le médecin alchimiste suisse Paracelse a édicté le principe selon lequel « Tout est poison, rien n'est poison : c'est la dose qui fait le poison ». L'évaluation du risque d'exposition aux composés chimiques repose aujourd'hui, pour l'essentiel, sur deux types de courbes dose/effets, toutes deux illustrant la mise en œuvre du principe de Paracelse : plus la dose est élevée, plus l'effet est important.

- 1) Une réponse linéaire au-delà d'une dose seuil. En deçà de ce seuil, on n'observe aucun effet. C'est le cas général.
- 2) Et une réponse linéaire sans seuil. Elle concerne les composés génotoxiques et cancérigènes : seule la dose nulle est sans effet.

Cependant, les scientifiques ont mis en évidence un troisième type de courbe, celui des réponses non monotones et montré que, dans certains cas, la pente de la courbe dose/réponse changeait de signe et que la courbe pouvait adopter une allure en forme de U ou de J. Ainsi, de faibles doses peuvent avoir un effet plus marqué que des doses moyennes. C'est en particulier le comportement de certains perturbateurs endocriniens.

Ces observations ont suscité de nombreuses questions : Quelle définition donner aux perturbateurs endocriniens ? La seule liaison à un récepteur aux œstrogènes suffit-elle ? Qu'est-ce qu'un effet délétère, néfaste ? Un changement de taille de la prostate ? Faut-il changer les protocoles d'évaluation du risque sanitaire ? Y inclure l'exposition durant la gestation et le développement post natal ? Les effets des fortes doses sont-ils pertinents pour évaluer les risques de perturbation endocrinienne ?

3 L'époque « moderne »

De très nombreux travaux ont eu lieu depuis le début des années 2000, en particulier pour définir une dose maximale sans effet néfaste observable (*no observable adverse effect level* - *NOAEL* en anglais), sur les effets des faibles doses et sur l'aspect des courbes dose-réponse enregistrées.

Une revue d'ensemble publiée dans *Endocrine Reviews* en 2012 [12] a fait grand bruit dans le monde scientifique, mais aussi médiatique. L'article, s'appuyant sur 845 références, produit de

longues listes de composés (naturels ou de synthèse) évalués comme des perturbateurs endocriniens et qui présentent des courbes dose/réponse non monotones (de faibles doses peuvent avoir un effet plus marqué que des doses moyennes - voir encadré « La dose et ses effets »). Des effets sur différents systèmes cellulaires, lors d'études sur l'animal ou relevés dans la littérature épidémiologique et dans des conditions les plus diverses, sont exposés.

Un point important de l'étude concerne la période d'exposition pour les effets des faibles doses. L'action cancérogène du DES chez de jeunes femmes avait déjà bien été enregistrée après exposition *in utero*. Le TCDD (tetra-chloro-dibenzo-p-dioxine) et le BPA, manifestent également des effets chez l'adulte après exposition à faibles doses en période périnatale. Ces effets transgénérationnels relèvent du domaine de l'épigénétique, c'est-à-dire des changements d'activité des gènes - donc des changements de caractères - qui sont transmis au fil des divisions cellulaires ou des générations sans faire appel à des mutations de l'ADN.

Dans le cas de courbes dose/réponse non monotone, les effets de faibles doses ne peuvent être prédits par ceux observés à forte dose. Mais ces faibles doses, dans la fourchette des expositions réelles enregistrées, peuvent avoir des effets délétères sur la santé de l'homme et des animaux. Ainsi, selon les auteurs d'Endocrine Review, des protocoles « de plus en plus sophistiqués » devraient donc émerger pour évaluer les risques des nouvelles molécules afin de diminuer l'utilisation de ces perturbateurs endocriniens et finalement prévenir leur impact sanitaire. Ces protocoles devraient tenir compte des effets épigénétiques et donc prendre en compte l'exposition *in utero*.

4 Pesticides et biocides et la définition d'un perturbateur endocrinien

Des produits phytosanitaires et des biocides perturbateurs endocriniens figurent dans les listes publiées dans Endocrine Reviews, dont beaucoup sont interdits aujourd'hui⁴. Selon les règlements européens sur les produits de protection des plantes [14] et sur les produits à activité biocide [15], des composés ayant des propriétés de perturbateur endocrinien ne peuvent être autorisés. Des exceptions sont toutefois mentionnées pour les pesticides, comme par exemple « si le produit est mis en œuvre dans des systèmes fermés ou dans d'autres conditions excluant tout contact avec l'homme ». La réglementation REACH⁵ impose par ailleurs l'identification des perturbateurs endocriniens considérés comme composés extrêmement préoccupant (*very high concern*)⁶.

Les règlements européens « Pesticides » et « Biocides » imposent donc l'interdiction pure et simple d'un produit dès lors qu'il est qualifié de perturbateur endocrinien. **C'est un changement majeur d'approche : le seul danger est pris en compte, et non plus le risque.** Si les perturbateurs endocriniens constituent bien un danger, c'est à dire qu'ils ont le potentiel de

⁴ Le seul pesticide encore autorisé et identifié dans l'étude comme « perturbateur endocrinien ayant des effets aux faibles doses chez l'animal ou chez l'homme » est le Chlopyrifos (huit autres étaient ou ont été interdits depuis la publication de l'étude). Ceux identifiés dans l'étude comme ayant des « effets potentiels aux faibles doses » sont l'Amitrole, un herbicide, le Fenoxycarb, un insecticide et le Ziram, un fongicide (huit autres étaient ou ont été interdits depuis la publication de l'étude).

⁵ REACH : Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals.

⁶ Notons que les réglementations européennes s'intéressent, bien entendu, aux perturbateurs endocriniens dans d'autres domaines, comme les cosmétiques [16].

Quelques questions scientifiques en débat

Risque ou danger ?

Pour l'EFSA (l'Autorité européenne de sécurité des aliments) et le SSCS (le comité scientifique sur la sécurité des consommateurs de la Commission européenne), les perturbateurs endocriniens doivent être considérés comme des composés « préoccupants » au plan sanitaire, c'est à dire faire l'objet d'une évaluation de risques et pas seulement de dangers. En d'autres termes, le danger intrinsèque du composé démontré dans des conditions très éloignées de la réalité (expérimentations *in vitro*, sur modèles cellulaires artificiels...) ne suffit pas pour ne pas autoriser son emploi dans des conditions définies ; il convient d'évaluer le risque sanitaire dans les conditions réelles d'exposition d'un organisme vivant, doté de ses capacités métaboliques et de régulation. Ceci n'est pas le cas pour ce qui concerne la réglementation des produits de protection des plantes et les biocides, nous y reviendrons largement ci-dessous.

Le seuil de toxicité

L'existence d'une relation dose/réponse non monotone est-elle fréquente ? Signifie-t-elle qu'il n'existe pas de seuil de toxicité du composé étudié ? C'est une question sur laquelle n'existe pas de consensus.

La période d'exposition

Si la dose est objet de discussions, la période d'exposition est un élément fondamental pour l'évaluation du risque. Les protocoles standards d'évaluation de risque doivent être adaptés pour prendre en compte l'exposition précoce aux perturbateurs endocriniens, dans des périodes de sensibilité particulière. Cela n'est fait aujourd'hui qu'en partie, en réalisant une exposition *in utero* des animaux qui ne sont pas suivis sur plusieurs générations jusqu'à un âge avancé*.

Des améliorations doivent donc être apportées aux méthodes de la toxicologie ; c'est ainsi que le toxicologue Robert Barouki a intitulé son intervention lors d'un colloque interacadémique (Académies des sciences, de médecine, de pharmacie et d'agriculture) consacré aux perturbateurs endocriniens organisé à l'Académie des sciences à Paris en novembre 2016 (13), « *Les perturbateurs endocriniens et la nouvelle toxicologie* ».

* *Soulignons que sans expérimentation animale, il reste hasardeux de caractériser de manière satisfaisante un perturbateur endocrinien. Mais d'un autre côté, la multiplication des tests est contradictoire avec la volonté de réduire l'expérimentation animale.*

causer un effet néfaste, une analyse de risque examine toujours le niveau d'exposition au danger.

Cette nouvelle approche considère qu'il n'existerait aucune dose sans effet, seule la dose zéro étant acceptable. Le fait que la courbe dose-réponse ne soit pas monotone ne signifie pas, en réalité, qu'il n'y a pas de dose-seuil de toxicité. Une modification d'activité du métabolisme endocrinien n'est un effet toxique que si les possibilités de régulation homéostatique sont débordées. L'organisme est soumis à de nombreuses variations de paramètres biologiques qu'il régule normalement de manière à les conserver constants, c'est la régulation physiologique ; c'est seulement lorsque cette régulation ne peut plus s'opérer en raison de trop grandes variations que l'on entre dans le domaine de la maladie ou de la toxicité.

Dans ces conditions, la question de la définition des perturbateurs endocriniens est primordiale. Cette définition est bien sûr insuffisante : des critères permettant de qualifier un composé de perturbateur endocrinien doivent être édictés. C'est pourquoi l'Union Européenne, sous la responsabilité de sa Direction environnement (DG Environnement) a mis en place, en 2010, un groupe d'experts. En 2009, cette même DG avait passé un contrat avec Andreas Kortenkamp, toxicologue anglais qui a

remis son rapport début 2012 [17]. La DG Environnement semblait alors en mesure de faire ses propositions.

Mais l'affaire rebondit car la Commission Européenne, à la demande d'autres DG (Santé et sécurité des consommateurs, Entreprises, JRC – l'entité scientifique interne de la Commission), souhaite que les divers comités scientifiques existants au sein de l'UE, ainsi que l'EFSA, s'expriment sur la question. Le comité scientifique de l'EFSA publie un avis le 28 février 2013 [18], le JRC publie son propre rapport la même année [19] et enfin, le SCCS adopte les définitions de l'OMS (16 décembre 2014) et appuie l'avis de l'EFSA [20]. Les définitions proposées par l'IPCS (International Program on Chemical Safety) de l'OMS en 2002 [21] sont les suivantes :

- « *Un perturbateur endocrinien est une substance exogène ou un mélange, qui altère les fonctions du système endocrinien et par conséquent qui cause des effets délétères à un organisme intact, sa progéniture ou des (sous) populations* » ;
- « *Un perturbateur endocrinien potentiel est une substance exogène ou un mélange qui possède des propriétés qui pourraient conduire à une perturbation endocrinienne chez un organisme intact, sa progéniture ou des (sous) populations.* »

Ces nombreux documents attestent de la richesse des réflexions et font bien ressortir les accords, mais aussi les questions scientifiques en suspens.

5 Quand une question scientifique devient éminemment politique

Les enjeux autour de l'adoption de critères de qualification des perturbateurs endocriniens au plan européen, sont bien entendu considérables pour les divers acteurs. Le règlement « Pesticides » n° (CE) 1107/2009 stipule dans son annexe II que « le 14 décembre 2013 au plus tard, la Commission présente au Comité permanent de la chaîne alimentaire et de la santé animale, des propositions de mesures concernant les critères scientifiques spécifiques pour la détermination des propriétés de perturbation endocrinienne ...». Le règlement « Biocides » n° (CE) 528/2012 fixe lui cette date limite au plus tard le 13 décembre 2013.

Industriels et ONG environnementalistes ne se privent pas de venir perturber la réflexion scientifique sur une question difficile. Les professionnels tentent d'obtenir, pour des raisons économiques évidentes, une définition aussi restreinte que possible afin qu'un minimum de composés soient interdits. À l'inverse, les ONG demandent qu'un maximum de produits de synthèse tombe sous le couperet de la réglementation prouvant ainsi l'efficacité et le bien-fondé de leurs actions contre les lobbies et contre l'expertise des agences sanitaires accusées d'être à la solde de l'industrie dès lors qu'elle n'abonde pas dans leur sens.

Une feuille de route publiée par la Commission

La limite du 13 décembre 2013 pour les produits biocides n'a donc pas pu être respectée compte tenu de ces oppositions. Consciente de ces difficultés, la Commission a élaboré en juin 2014 une feuille de route [22] dans laquelle elle rappelle qu'outre les réglementations sur les pesticides et les biocides, celles qui concernent les produits chimiques, les cosmétiques, les dispositifs médicaux et l'eau bénéficieront de l'adoption de critères permettant de caractériser les perturbateurs endocriniens. Cette feuille de route comporte la proposition de 4 options différentes de critères d'identification des PE et considère qu'il y a un consensus international pour adopter les définitions de l'OMS.

Les options retenues dans la feuille de route sont les suivantes⁷ :

- *Option 1* : elle repose sur un arbre de décision basé sur les critères provisoires (toxicité pour la reproduction, cancérogénicité, toxicité pour les « organes endocrines ») qui figurent dans les règlements « Pesticides » et « Biocides » ;
- *Option 2* : basée sur la définition de l’OMS des PE, elle suppose que la substance classée PE réponde à des conditions strictes attestant de sa capacité à manifester un effet néfaste pour l’homme ou l’environnement selon un mécanisme endocrine-dépendant ;
- *Option 3* : basée sur les définitions de l’OMS, elle est identique à l’option 2, mais ajoute aux PE avérés deux catégories de substances, des PE suspectés et des substances actives au plan endocrinien, en précisant les critères de classification dans ces deux catégories additionnelles ;
- *Option 4* : basée sur la définition de l’OMS, plus restrictive que les catégories 2 et 3, elle repose non seulement sur l’identification du danger, mais inclut des éléments de caractérisation de ce danger (prise en compte de l’exposition).

La feuille de route relevait également la nécessité de pratiquer une analyse d’impact des différentes options sur les acteurs concernés, selon que le processus de réglementation est basé sur le danger (pesticides et biocides) ou sur le risque (les autres domaines).

L’analyse d’impact supposait en préalable le « screening » des molécules potentiellement concernées dans les différents domaines (plus de 600), pour évaluer le nombre de composés qui seraient qualifiés de perturbateurs endocriniens selon les différentes options. Ce « screening », commencé en mai 2015 s’est poursuivi jusqu’en juin 2016 et était basé sur une méthodologie élaborée par le Centre Commun de Recherche de la Commission (JRC) à partir de toutes les données scientifiques disponibles [23]. En effet, ces études d’impact sont des exercices scientifiques, ils doivent être pratiqués par des spécialistes et certainement pas par des toxicologues et des biologistes qui s’égarent alors sur un terrain qui n’est pas le leur, comme le fait cependant la FIGO (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*) [24]. Les résultats de l’analyse d’impact [25] montrent qu’en fonction des options de la feuille de route retenues, le nombre de molécules identifiées comme perturbateurs endocriniens peut varier dans de larges proportions (tableau 1). Les conséquences de cette caractérisation en matière de réglementation seront alors, elles aussi, bien différentes.

La mise en œuvre de cette feuille de route et en particulier la réalisation de l’étude d’impact n’a fait qu’accentuer le retard de la publication des critères annoncés par la Commission pour décembre 2013. En conséquence, la Suède, rejointe par la France, le Danemark et les Pays-Bas, a déposé un recours à l’encontre de la Commission Européenne (CE) pour « violation du droit de l’Union en n’adoptant pas des actes concernant la spécification des critères scientifiques pour la détermination des propriétés perturbant le système endocrinien », et a obtenu en décembre 2015, la condamnation de la Commission Européenne par la Cour de justice européenne (CJUE).

Depuis, le débat s’est cristallisé principalement sur les pesticides et la Commission a élaboré un projet de critères en juin 2016 qu’elle souhaitait proposer au vote du Comité permanent des plantes, animaux, alimentation et aliments pour animaux sur les pesticides pour adoption. À

⁷ Il est impossible de détailler ces options dans le cadre de cet article ; voir la référence.

Tableau 1 : Nombre de substances classées comme perturbateurs endocriniens selon les différentes options de la feuille de route (d'après: Screening of available evidence on chemical substances for the identification of endocrine disruptors according to different options in the context of an impact assessment; Specific Contract SANTE/2015/E3/SI2.706218).

Catégorie I : PE avéré ; Catégorie II : PE suspecté ; Catégorie III : substance active au plan endocrinien.

Type de substances	Classement des substances considérées comme PE selon l'option 1, en fonction des autres options									
	Option 1		Option 2		Option 3				Option 4	
	PE	PE	Non classées	Catégorie I	Catégorie II	Catégorie III	Non classées	PE	Non classées	
Produits de protection des plantes*	50	10	40	10	29	1	10	8	42	
Produits biocides**	16	3	13	3	11	0	2	2	14	
Autres produits potentiellement concernés***	89	16	73	16	71	-	2	12	77	

* Produits de protection des plantes (348 substance examinées)

** Produits biocides (96 substances)

*** Autres produits potentiellement concernés (produits chimiques, cosmétiques, dispositifs médicaux, eaux... (186 substances)

huit reprises la Commission a évité de le soumettre au vote, sachant qu'elle ne disposait pas de majorité qualifiée. Après diverses modifications du projet, c'est à la neuvième tentative [26] qu'un vote favorable a été obtenu le 4 juillet 2017, essentiellement grâce à la position favorable de la France qui s'opposait jusqu'alors aux versions précédentes. La Commission s'est félicitée de ce résultat et a annoncé que cette proposition serait la base de décisions à prendre pour les biocides et par la suite pour les cosmétiques, les emballages, les jouets...

L'affaire n'était cependant pas terminée au plan politique puisque le texte devait réglementairement être, en bout de course, adopté par le Parlement européen et par le Conseil. Or la Commission environnement du Parlement européen a émis un avis défavorable le 28 septembre 2017 ; le Parlement a confirmé ce vote négatif le 4 octobre 2017.

Cependant, après négociation et légère modification du projet et un nouveau vote favorable au sein du Comité permanent en décembre 2017, la Commission a adopté le règlement (UE) 2018/605 de la Commission du 19 avril 2018 « modifiant l'annexe II du règlement (CE) 1107/2009 en établissant des critères scientifiques pour la détermination des propriétés perturbant le système endocrinien ». Ce règlement est applicable à partir du bre 2018.

Selon ce règlement, une substance sera considérée comme un PE si :

- Elle présente un effet indésirable chez des organismes non cibles, à savoir un changement dans la morphologie, la physiologie, la croissance, le développement, la reproduction ou la durée de vie d'un organisme, d'un système ou d'une (sous-) population qui se traduit par l'altération d'une capacité fonctionnelle ou d'une capacité à compenser un stress supplémentaire ou par l'augmentation de la sensibilité à d'autres influences ;

- Elle a un mode d'action endocrinien, c'est-à-dire qu'elle altère la ou les fonctions du système endocrinien ;
- Ces critères correspondent aux options 2 ou 3 de la feuille de route, le choix entre les deux restant à effectuer.

Un guide pour l'identification des PE dans le contexte des règlements (EU) 528/2012 et (EC) 1107/2009 vient d'être publié (07 juin 2018) pour aider les acteurs concernés dans la mise en œuvre du règlement [27].

Ces critères, qui résultent d'un compromis sont cependant considérés comme trop sévères par certaines ONG car selon elles, ils ne devraient pas conduire à l'interdiction d'un nombre suffisant de substances. En tout cas, elles pensent qu'*a minima*, il est nécessaire que, dans le cas de l'option 3 seule acceptable, plutôt que les critères reposent sur deux catégories de PE (avérés et suspectés), trois catégories soient prises en compte (avérés, présumés et suspectés) comme proposé par l'ANSES en 2016.

6 La communication intense de certaines ONG

Les débats menés au sujet de la définition de critères permettant de caractériser les PE montrent à l'évidence que de nombreux participants, opposés à l'emploi des pesticides de synthèse en particulier et des produits chimiques en général, souhaitent utiliser les règlements « Pesticides » et « Biocides » pour investir la brèche ouverte par le glissement dans ces deux domaines, et faire glisser les approches d'une réglementation généralement scientifiquement basée sur une évaluation de risques, vers une réglementation basée sur l'évaluation des dangers. Ainsi, à partir du constat qu'une substance constitue un danger, elle ne saurait être autorisée, quelles que soient ses conditions d'utilisation. On ne peut nier *a contrario* que des intérêts économiques poussaient à retarder l'adoption de critères qui seraient sans rapport avec les conditions réelles d'exposition. On ne peut ignorer non plus que les positions extrêmes défendues par certaines ONG en vertu de l'application mal comprise du principe de précaution ne sont pas partagées par la majorité de la communauté scientifique.

Cette communauté est constituée des centaines d'experts qui siègent dans les différents comités évoqués au plan européen, dans les agences nationales comme l'ANSES en France, le BfR (Federal Institute for Risk Assessment) en Allemagne, la UK REACH Competent Authority, le Danish Food Institute (DK-DTU), la FDA aux USA, de sociétés savantes comme la « Società Italiana di tossicologia », ou de collectifs de scientifiques reconnus pour leurs compétences en toxicologie (mais immédiatement accusés de collusion avec l'industrie). L'un de ces collectifs s'est exprimé en 2013 dans la revue *Food and Chemical Toxicology* [28] pour souligner, en particulier, qu'un effet délétère devait être observé sur un organisme humain ou animal dans les conditions de la vie réelle et non sur des systèmes isolés dépourvus de régulation homéostatique pour qu'une substance soit qualifiée de PE.

Elle comprend en revanche aussi des sociétés savantes comme la FIGO qui, à l'inverse, a publié un avis [24] dans lequel elle recommande que les femmes enceintes et allaitantes consomment

des fruits frais totalement exempts de pesticides⁸ et évitent les *fast foods* et les produits transformés.

On trouve également des scientifiques autour de Andreas Kortenkamp déjà évoqué qui défendent la thèse des ONG. Une centaine d'entre eux se sont manifestés avec éclat récemment à l'occasion de la signature d'un texte sélectionné dans La Matinale du quotidien « Le Monde » du 28 novembre 2016, intitulé « Perturbateurs endocriniens : halte à la manipulation de la science ». Le journal présente ce texte ainsi : « Près de cent scientifiques dénoncent la fabrication du doute par les industriels, déjà à l'œuvre dans la lutte contre le changement climatique ». Il s'agit d'un texte très engagé dans lequel les signataires font trop rapidement la comparaison entre les obstacles dressés à la lutte contre les perturbateurs endocriniens et ceux contre le tabac, contre la dégradation du climat et l'émission de gaz à effet de serre, contre la contamination du poisson par le mercure, « contaminant issu du charbon émis dans l'air ». Il est surprenant de lire l'assertion selon laquelle « la plupart des produits chimiques synthétisés par l'homme sont (encore actuellement) des dérivés de combustibles fossiles produits par l'industrie pétrochimique », assertion qui a certes une valeur historique mais n'est plus actuelle car il est désormais possible de biosourcer de nombreuses molécules chimiques de synthèse grâce aux progrès de la chimie organique⁹. De nombreuses molécules de synthèse utilisées en agriculture sont désormais synthétisées à partir de résidus végétaux et la plupart peuvent l'être, à partir notamment de la paille de blé ou des cannes de maïs préalablement transformées. La notion de pétrochimie appartient à l'histoire de l'industrie au sein de laquelle s'est développée la chimie organique qui peut désormais se passer des matières premières, pétrole ou charbon. Il s'agit donc d'un amalgame inapproprié d'autant que le tabac produit sans aucun traitement chimique et sans transformation majeure est tout aussi dangereux bien que « naturel » lorsqu'il est consommé et reste la première cause de cancers évitable de notre quotidien en sus d'être un redoutable perturbateur endocrinien pour lequel il a fallu attendre 2007 pour le voir interdit des locaux ouverts au public.

Il est également paradoxal de confronter le contenu de ce manifeste avec l'opinion émise par deux de ses signataires lors de leurs présentations faites le 29 novembre 2016 lors du colloque interacadémique déjà évoqué. La différence est totale entre le discours alarmiste paru dans le quotidien « Le Monde » du 28 novembre 2016, anxiogène, et de remarquables présentations scientifiques, très argumentées, dont les conclusions sont tout à fait équilibrées. Le lecteur est invité à visionner sur le site de l'Académie des sciences (<http://www.academie-sciences.fr/fr/Colloques-conferences-et-debats/les-perturbateurs-endocriniens.html>), les conférences prononcées ce 29 novembre s'il souhaite avoir une vision objective, scientifique de la question des conséquences de l'exposition aux PE en matière de santé publique. On ne peut exclure que le manque de moyens financiers puisse pousser certains scientifiques à forcer tellement le trait devant et dans les médias, pour démontrer que les thématiques objets de leurs travaux sur les

⁸ Dont ceux utilisés proches de la récolte visent souvent justement à éviter la présence de champignons producteurs de mycotoxines souvent plus dangereux que les pesticides qui assurent leur contrôle. Lire « pesticide de synthèse ». Voir aussi dans *Potentiels de la science pour une agriculture durable* « CONTAMINANTS NATURELS DES VEGETAUX : SÉCURITÉ ALIMENTAIRE ET GESTION DU RISQUE » par Marc Délos et al.

⁹ La plateforme industries et agro-ressources française fait état des progrès considérable et rapide accomplis en la matière : fibres textiles synthétiques et molécules chimiques diverses sont désormais biosynthétisées à partir de résidus végétaux, canne, paille, déchets de bois.

PE méritent des soutiens financiers appropriés en raison de la gravité de leurs conséquences en matière de santé, d'où l'emphase dans les communications grand public pour espérer obtenir ces moyens. Le procédé est devenu assez courant dans le domaine de la santé.

Tout aussi étonnante est l'évolution des estimations de certaines ONG en matière de nombre de PE : c'est ainsi qu'une organisation française et *Pesticide Action Network Europe* ont publié le 20 janvier 2015, un document ayant pour objet l'estimation des conséquences de l'adoption de l'une ou l'autre des options de la feuille de route de la Commission européenne sur le nombre de pesticides qui seraient classés PE. Ses résultats, pour ne pas être identiques à ceux publiés par la Commission (cf. tableau 1), en sont cependant proches. Le nombre maximum de pesticides PE serait de 50 dans les deux cas, se réduisant ensuite selon les options de la feuille de route. Dès 2013, dans ses Enquêtes Exppert 1 [29] et 2 [30], une ONG française estimait déjà respectivement le nombre d'insecticides et de pesticides totaux PE à 27 et 43, chiffres toujours cohérents. Pourtant, dans l'Enquête EXPPERT 9 de 2017 [31], cette ONG française a recherché dans les cheveux de 7 personnalités les résidus de « plus de 150 pesticides ou métabolites de pesticides PE ». Les 50 substances au maximum des évaluations précédentes étant sans doute un chiffre trop faible pour impressionner suffisamment les consommateurs, il convenait de changer de base de références pour réaliser un rapport percutant. Par ailleurs, l'organisation dans son enquête EXPPERT 10 [32] publiée en septembre 2018 confirme ce chiffre de plus de 150 substances PE. Dans ces enquêtes, c'est la seule présence de résidus qui semble intéresser, le niveau d'exposition paraissant secondaire.

La pétition « *Nous voulons des coquelicots* » lancée en septembre 2018 par la même ONG est un appel pour l'interdiction de tous les pesticides de synthèse. Le raisonnement, est le suivant sans qu'il soit très explicite : tous ces pesticides sont des PE ; tous les PE répondent à des courbes dose/réponse non monotones et donc sont d'autant plus dangereux que l'exposition est faible. Si l'on ajoute que l'exposition se produit en général à un mélange de molécules, un cocktail, on ne peut que proscrire tous les pesticides de synthèse. Un principe de la réglementation sur la base de la seule évaluation des dangers se justifierait alors pleinement. Ceci est évidemment fallacieux ; nous avons vu que peu de produits phytosanitaires sont des PE selon les critères retenus au plan européen et que tous les PE ne présentent pas de courbes dose/réponse non monotone !

Cette communication active des ONG repose sur une série de postulats :

- la chimie de synthèse est dangereuse par nature ;
- la Nature, la vraie, serait parée de bien des vertus ;
- La chimie de synthèse, bras de l'industrie du pétrole, bénéficie de l'appui d'un lobby industriel.

Pourtant, il faut souligner que des perturbateurs endocriniens sont « naturellement » et largement présents dans notre alimentation, et n'ont donc pas besoin d'autorisation. Leurs effets potentiellement délétères sur la santé, ne sont pas étudiés correctement sans évaluation financée par un quelconque metteur en marché. Des accidents répétés ont conduit les autorités à en rechercher les causes dans l'alimentation. Cela a été le cas pour l'effet cocktail avec les furano-

coumarines du jus de pamplemousses à l'origine d'accidents observés avant 1990 lors de la prise simultanée de nombreux médicaments. Cette situation ne semble pas l'objet des préoccupations des ONG exclusivement préoccupées par l'effet PE des substances de synthèse. Sans vouloir être exhaustif, on trouve par exemple dans le document d'*Endocrine Reviews* déjà cité, des substances qui présentent, chez l'animal, des effets néfastes divers et qui ne répondent pas à des relations dose/réponse monotones comme des phyto-œstrogènes (génistéine et daidzéine, isoflavones du soja, coumestrol de la luzerne et de nombreuses plantes) ou des antioxydants (quercétine des câpres, piments et cacao ; resvératrol du raisin et des mûres), composés dont certains sites des même ONG font la promotion par ailleurs. On peut y ajouter des métaux comme le cadmium, le plomb, le sélénium et une mycotoxine, la zéaralénonone.

7 Conclusions

Le débat scientifique devrait se mener en toute sérénité ; pourtant celui sur les perturbateurs endocriniens est le prétexte pour certaines ONG, des associations et une partie des médias, pour obtenir la généralisation d'une approche de la réglementation basée sur l'évaluation du seul danger, déjà retenue dans le cas des produits de protection des plantes et des biocides.

Dans cette dernière approche portée par les ONG, pour les produits phytosanitaires qui représentent évidemment des dangers en regard de l'objectif qu'on leur assigne : tuer de mauvaises herbes, des insectes ou des moisissures, la dose zéro serait la seule dose sans danger et les produits qui présentent en particulier le danger d'être des PE devraient être interdits. L'identification correcte du danger de perturbation endocrinienne devient donc un enjeu non seulement de santé publique mais aussi économique. La décision européenne d'imposer des critères précis et scientifiquement justifiés pour identifier les PE va permettre d'encadrer les conséquences réglementaires de l'approche basée sur les seuls dangers.

La protection de la santé publique passe par une approche équilibrée basée sur l'évaluation des risques puisque les substances « naturellement présentes », contaminantes ou polluantes présentant des dangers ne peuvent être interdites par quelque réglementation que ce soit. Elles ne peuvent être que contrôlées et leur présence réduite autant que faire se peut. Nous avons évoqué les dangers de nombreuses substances PE d'origine naturelle présentes normalement dans les végétaux ou comme contaminants naturels (en particulier des mycotoxines et métaux lourds naturellement présents dans le sol) de nos aliments, ensemble constituant ainsi des cocktails complexes dont la présence est consubstantielle de notre alimentation. À ces cocktails s'ajoutent des traces de composés de synthèse appliqués intentionnellement sur le végétal (produits phytopharmaceutiques autorisés¹⁰) ou polluant accidentellement la plante (contaminants ubiquitaires au sein desquelles de nombreux perturbateurs endocriniens avérés). L'important est de limiter l'exposition du consommateur aux substances présentant un risque limité à des doses qu'il est capable de métaboliser et d'éliminer sans conséquences pour sa santé. C'est tout l'objet des réglementations.

¹⁰ Des pesticides d'origine naturelle ou minérale dont le cuivre ou d'autres substances sont identifiés comme pouvant avoir une activité de perturbateur endocrinien avérée.

Bibliographie

- 1)- Colborn C., Clement C., Chemically-induced alteration in sexual and functional development - The wildlife/human connection. Princeton, NJ : Princeton scientific publishing Co ; 1992 ;
- 2)- Mc Lachlan JA, Newbold RR, Bullock BC, Long-term effects on the female mouse genital tract associated with prenatal exposure to diethylstilbestrol, Cancer Res. 1980 ; 40 (11) : 3988-3999 ;
- 3)- Dodds EC, Lawson w., Synthetic oestrogenic agents without the phenanthrene nucleus, Nature, 1936 ; 137 (3476) : 996 ;
- 4)- vom Saal F.S. and Hugues C., An extensive new literature concerning low-dose effects of bisphenol A shows the need for a new risk assessment, Environmental Health Perspectives, 2005 ; 113 (8) : 926-933 ;
- 5)- Kwon J-H., Katz L., Lijstrand H.M., Modeling binding equilibrium in a competitive estrogen receptor binding assay, Chemosphere, 2007; 69 :1025-1031 ;
- 6)- Dickens F., Edward Charles Dodds, 13 October 1899-16 December 1973, Biogr. Mem. Fellows R. Soc., 1975 ; 321 : 227-267
- 7)- US Environmental Protection Agency, Integrated risk information system Bisphenol A (CASRN 80-05-07), <http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/index.cfm> ;
- 8)- Korach K.S. Editorial : surprising places of estrogenic activity, Endocrinology ; 1993; 132 : 2279-2278 ;
- 9)- Nagel S.C., vom Saal F.S., Thayer K.A. et al., Relative binding affinity-serum modified access (RAB-SMA) assay predicts the relative in vivo bioactivity of the xenoestrogens bisphenol A and octylphenol, Environ. Health Perspect., 1997 ; 105 :70-76 ;
- 10)- Colerangle J.B., Roy D., Profound effects of the weak environmental estrogen-like chemical bisphenol A on the growth of the mammary gland of Noble rats, J. Steroid Biochem. Mol . Biol., 1997 ; 60(1-2) : 153-160 ;
- 11)- Steinmetz R., Natasha A.M., Grant A. et al., The xenoestrogen bisphenol A induced growth, differentiation and c-fos gene expression in the female reproductive tract, Endocrinology , 1998 ; 139(6) : 2741-2747 ;
- 12)- Vandenberg L.N., Colborn T., Hayes T.B. et al., Hormones and endocrine-disrupting chemicals : low-dose effects and nonmonotonic dose responses, Endocrine Reviews, 2012 ; 33(3) : 378-455 ;
- 13)- Colloque interacadémique « Perturbateurs endocriniens et reproduction ». Académie des sciences, 29 novembre 2016 ;
- 14)- Règlement (CE) n° 1107/2009 du Parlement européen et du Conseil du 21 octobre 2009 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques et abrogeant les directives 79/117/CEE et 91/414/CEE du Conseil ;
- 15)- Règlement (UE) n ° 528/2012 du Parlement européen et du Conseil du 22 mai 2012 concernant la mise à disposition sur le marché et l'utilisation des produits biocides (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) ;
- 16)- Règlement (CE) n° 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) ;
- 17)- Kortenkamp A et al, State of the art assessment of endocrine disruptors. Final report, European Commission, Directorate-general for the Environment (Project contract n° 070307/2009/55068/SER/D3);
- 18)- EFSA Scientific Committee, Scientific opinion on the hazard assessment of endocrine disruptors : scientific criteria for identification of endocrine disruptors and appropriateness of existing test me-

- thods for assessing effects mediated by these substances on human health and the environment, EFSA Journal, 2013 ; 11(3) ; 3132 ;
- 19)- Joint Research Centre, Thresholds for endocrine disruptors and related uncertainties, Report of the endocrine disruptors Expert Advisory Group, 2013, JRC scientific and policy reports, European Commission ;
 - 20)- Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS), Memorandum on Endocrine Disruptors, 16 December 2014, European Commission;
 - 21)- IPCS, Global assessment of the state-of-the-science of Endocrine Disruptors, 2002, WHO, International Programme on Chemical Safety ;
 - 22)- Roadmap defining criteria for identifying endocrine disruptors in the context of the implementation of the plant protection product regulation and biocidal products regulation, DG ENV.A.3, DG SANCO.E3, 06/2014 ;
 - 23)- Commission staff working document. Impact assessment. Defining criteria for identifying endocrine disruptors in the context of the implementation of the plant protection products regulation and biocidal products regulation. SWD'2016) final ;
 - 24)- Renzo G.C., Conry J.A., Blake J. et al., Special communication. International Federation of Gynecology and Obstetrics opinion on reproductive health impacts of exposure to toxic environmental chemicals, Int. J. Gynecol. Obstet., 2015; 131 (3), 219-225;
 - 25)- Screening of available evidence on chemical substances for the identification of endocrine disruptors according to different options in the context of an impact assessment. Specific contract SANTE/2015/E3/SI2.706218 ;
 - 26)- Draft Commission Regulation (EU), amending Annex II to Regulation (EC) 1107/2009 by setting out scientific criteria for the determination of endocrine disrupting properties SANTE-2016-12020-REV4
 - 27)- Guidance for the identification of endocrine disruptors in the context of regulations (EU) No 528/2012 and (EC) No 1107/2009 - Pre-publication version - Drafted by EFSA and ECHA staff, with support from JRC - 07 June 2018 ;
 - 28)- Editorial, Scientifically unfounded precaution drives European Commission's recommendations on EDC regulation, while defying common sense, well-established science and risk assessment principles, Fd. Chem. Toxicol., 2013; 62 ; A3-A4 ;
 - 29)- Enquête EXPPERT 1. Quelles expositions aux insecticides perturbateurs endocriniens au quotidien ? Générations Futures, 19 mars 2013 ;
 - 30)- Enquête EXPPERT 2. Des pesticides interdits et des perturbateurs endocriniens (PE) dans des fraises. Générations Futures, 9 juillet 2013 ;
 - 31)- Enquête EXPPERT 9. Exposition aux perturbateurs endocriniens : 7 personnalités de l'écologie font analyser leurs cheveux, Générations Futures, 23 février 2017 ;
 - 32)- Enquête EXPPERT 10. Des pesticides perturbateurs endocriniens dans l'alimentation des européens, 4 septembre 2018. Q. Wu, P.-H. Cournède, and A. Mathieu. An efficient computational method for global sensitivity analysis and its application to tree growth modelling. Reliability Engineering & System Safety, 107, 2012.