



Le directeur général

Maisons-Alfort, le 1^{er} décembre 2016

NOTE
d'appui scientifique et technique
de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,
de l'environnement et du travail

relative à la demande d'avis relatif au nouveau projet de la Commission sur les critères PE
«2016-SA-0243»

L'Anses a été sollicitée le 15 novembre 2016 par la Direction générale de la prévention des risques (DGPR) pour la réalisation de l'appui scientifique et technique suivant : Demande d'avis relatif au nouveau projet de la Commission sur les critères PE (2016-SA-0243).

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA DEMANDE

Le 15 juin 2016 la Commission européenne (CE) a publié une proposition de critères d'identification des perturbateurs endocriniens (PE) ainsi que plusieurs textes visant à proposer un projet d'amendement des règlements en vigueur relatifs aux produits biocides et aux produits phytopharmaceutiques, via des projets d'acte délégué au titre du règlement biocides et acte d'exécution pour les phytopharmaceutiques. L'Anses a rendu un avis le 19 juillet 2016 visant à proposer des critères définissant les perturbateurs endocriniens (PE) ainsi que sur ces deux documents, en réponse à une saisine de Madame la Ministre de l'Environnement, de l'Energie et de la Mer, en charge des relations internationales sur le climat, ce pour servir à définir la contribution française aux discussions communautaires sur cette question.

La CE a rendu publiques le 8 novembre 2016 de nouvelles propositions de critères d'identification des PE contenues dans les deux documents suivants sur lesquels l'appui scientifique et technique de l'Anses est sollicité :

- La version révisée du projet d'acte délégué¹ et son article 5 définissant les critères d'identification des perturbateurs endocriniens au titre du règlement sur les produits biocides (CE, n°528/2012).
- La version révisée du projet d'acte d'exécution² et son annexe II définissant les critères d'identification des perturbateurs endocriniens au titre du règlement sur les produits phytopharmaceutiques (CE, n°1107/2009).

¹ *Revised Draft Commission delegated regulation 528/2012. C(2016)3752 project & Annex 1*

² *Revised Draft Commission regulation 1107/2009. C(2016)3751 project & Annex 1*

2. ORGANISATION DES TRAVAUX

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 "Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003)".

La réponse à cette saisine a été coordonnée par la Direction de l'Évaluation des Risques avec la contribution de la Direction de l'Évaluation des Produits Réglementés. L'Agence a également sollicité quelques experts en appui à son travail.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS

Les commentaires de l'Anses présentés ci-après sur les propositions de la CE du 8 novembre 2016 contenues dans les deux documents susmentionnés, se fondent sur l'avis susmentionné de l'Anses du 19 juillet 2016.

L'Agence observe une absence de convergence entre les modifications introduites par la Commission dans ces deux textes par rapport aux versions rendues publiques le 15 juin 2016 et les recommandations faites par l'Agence dans son avis du 19 juillet 2016 concernant les critères d'identification des PE.

L'Anses souhaite, dans un souci de transparence, que la Commission rende publics le processus et les choix ayant conduit à l'élaboration de cette nouvelle proposition. La CE devrait ainsi mettre à disposition l'analyse argumentée des commentaires émis par les différentes parties prenantes, et notamment ceux de l'Anses, sur la proposition de critères d'identification des perturbateurs endocriniens publiée en juin dernier. A ce jour, l'Anses ne dispose d'aucun élément permettant d'appréhender les éléments ayant conduit la CE à l'évolution des critères proposés.

Après avoir analysé la proposition révisée de la Commission concernant les critères d'identification des PE, l'Anses considère néanmoins que :

Concernant la section A, point (1) (a) du règlement biocides et 3.6.5.2.2 (1) du règlement concernant les produits phytopharmaceutiques, la terminologie «*it shows an adverse effect*» en remplacement du terme «*it is known to cause*» laisse peser une forte incertitude sur le niveau de preuve requis pour démontrer qu'une substance est un PE. Cette formulation s'oppose au principe de catégorisation des PE recommandé par l'Agence dans son avis du 19 juillet 2016 qui préconise, en déclinant la définition de l'OMS/IPCS, de distinguer les PE en trois catégories (PE «avérés, présumés, ou suspectés») à l'instar de ce qui est fait pour les substances CMR.

De plus, le point (1) exprime un lien conditionnel élevé (un effet néfaste ET un mode d'action ET un effet néfaste qui soit secondaire du mode d'action) requérant un niveau de preuve qui semble difficile à atteindre au regard des connaissances scientifiques actuelles.

Concernant la section A, point (1) (b) du règlement biocides et 3.6.5.2.2 (2) du règlement concernant les produits phytopharmaceutiques, la terminologie «*it has an endocrine mode of action*», i.e. *it alters the function(s) of the endocrine system*», durcit la version initiale de la proposition du 15 juin 2016. En effet, cette formulation conduit à ce que, pour que la substance soit reconnue PE, la preuve soit faite que l'effet néfaste, *in vivo* soit lié à l'altération de la fonction endocrine. Ainsi, la plausibilité d'une liaison entre la survenue d'un effet néfaste *in vivo* et l'exposition à une substance ayant un mode d'action endocrine ne suffit pas. L'Anses considère qu'en l'état actuel des connaissances et des guides disponibles, le niveau de preuve nécessaire pour reconnaître qu'un mode d'action PE est la cause de l'effet adverse observé sera très difficile à apporter.

Concernant la section A, point (2) (a) (i) du règlement biocides et 3.6.5.2.3 (1) (a) du règlement concernant les produits phytopharmaceutiques, la suppression de l'expression «*and mechanistic*

studies» renforce le niveau de preuve requis déjà élevé nécessaire à l'identification d'une substance comme PE en écartant certaines données scientifiques comme les études *in silico* et les QSAR.

Concernant la proposition de la Commission sur le poids de la preuve ou «weight of evidence» : cette terminologie semble s'appliquer à l'effet néfaste et au mode d'action. L'Anses considère qu'appliquer le poids de la preuve ou «*weight of evidence*» au mode d'action sera bien plus difficile à réaliser que sur l'effet néfaste même si cela est théoriquement possible. Par exemple, il est, extrêmement rare d'avoir des études démontrant la réversibilité de l'effet avec un inhibiteur ou un antagoniste spécifique, ou une réponse comparable au moyen d'un témoin positif. La plupart des études mécanistiques ne décrivent qu'une partie très limitée de certains modes d'actions.

Concernant le point 3.8.2.2.3 (3) (a) du règlement concernant les produits phytopharmaceutiques, l'Anses souhaite ajouter le terme amphibien dans la liste des groupes taxonomiques cités.

Concernant la notion de périmètre du système endocrinien, l'Anses souhaite rappeler que ce système ne se retrouve pas uniquement chez les vertébrés mais qu'il existe également chez les invertébrés. L'Anses considère cette précision importante afin de ne pas réduire le champ d'application uniquement aux organismes vertébrés de l'environnement mais bien à l'ensemble des organismes non-cibles.

En conclusion, l'Anses rappelle et insiste sur les recommandations figurant dans son avis du 19 juillet 2016 visant à l'identification des PE suivant trois catégories distinctes: PE « avérés », PE « présumés » et PE « suspectés » comme cela figure dans la Stratégie Nationale sur les Perturbateurs Endocriniens (SNPE). Cette option s'appuie sur la définition OMS/IPCS d'un PE et permet de refléter le niveau d'incertitudes et ce, en dehors de tout contexte réglementaire spécifique. L'agence recommande en outre l'introduction de catégories dans les critères intégrant le niveau de preuve. Cette catégorisation devrait être faite indépendamment de tout contexte réglementaire et indépendamment des mesures de gestion applicables à chacune des catégories dans les différents contextes réglementaires, aboutissant à une classification unique indifféremment pour l'Homme ou l'environnement). Cette identification devrait être conduite par une instance unique au niveau européen.

L'Anses insiste sur la nécessité de bâtir, parallèlement au processus de définition et d'adoption des critères PE et dans un cadre transparent, un guide technique et méthodologique modifiable en fonction des avancées scientifiques, plutôt que dans des textes plus contraignant comme des règlements.

Dr. Roger GENET

MOTS-CLES

Perturbateurs endocriniens, substances biocides et phytopharmaceutiques, définition, critères, classification, Commission européenne, Homme, Environnement.

BIBLIOGRAPHIE

Anses, 2016. Avis du 19 juillet 2016 relatif à «la définition de critères scientifiques définissant les perturbateurs endocriniens » (saisine 2016-SA-0133), 11 p.

<https://www.anses.fr/fr/system/files/SUBCHIM2016SA0133.pdf>