

Perturbateurs Endocriniens :

**Evaluations dans un cadre réglementaire
aux niveaux européen et national**

Léa RIFFAUT et Christophe ROUSSELLE

Sommaire:

1 – Focus sur les réglementations
phytopharmaceutiques et biocides

2 – Focus sur le règlement REACH –

3- Travaux de l'Anses dans le cadre de la
Stratégie Nationale sur les PE (SNPE)

Substance actives (SA) biocides ou phytopharmaceutiques

Dès leur entrée en application, les Reg. **phyto - 1107/2009 (14/06/2011)** et **biocides – 528/2012 (01/09/2013)** ont pris en compte l'évaluation des propriétés de perturbations endocriniennes des SA sur la base de critères intérimaires.

Critères d'exclusion – santé humaine

- SA classées (ou susceptibles d'être classées) **Cancérogène, Mutagène ou Reprotoxique – CMR de cat.1 (A ou B)**

Critères intérimaires d'exclusion PE :

- SA classées (ou susceptibles d'être classées) **C+R de cat.2**
- SA classées (ou susceptibles d'être classées) **R de cat.2 et ayant des effets toxiques sur les organes endocriniens**



Non Approbation

Ex: Amitrole (2016), Flupyrsulfuron-Methyl (2017), Iprodione (2017)

Substance actives (SA) biocides ou phytopharmaceutiques

En 2018, adoption des critères permettant de déterminer les propriétés PE des SA, sur la base de la définition de l'OMS.

- **Biocide** → Reg. UE 2017/2100 applicable au **07/06/2018**
- **Phytopharmaceutique** → Reg. UE 2018/605 applicable au **20/10/2018**

Une SA est considérée PE pour l'Homme ou les espèces non-cibles si:

- 1. effet indésirable chez un organisme intact ou ses descendants** (morphologie, physiologie, croissance, développement, reproduction ou durée de vie d'un organisme, d'un système ou d'une (sous-)population) se traduisant 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;**
- 2. elle a un mode d'action endocrinien** (elle altère la ou les fonctions du système endocrinien);
- 3. l'effet indésirable est une conséquence du mode d'action endocrinien**

Substance actives (SA) biocides ou phytopharmaceutiques

Pour identifier les SA phytopharmaceutiques et Biocides présentant des propriétés de perturbations endocriniennes pour l'Homme et les organismes non-cibles, l'EFSA et l'ECHA ont développé un **document guide (GD)** applicable au **07/06/2018**

Guidance for the identification of endocrine disruptors in the context of Regulations (EU) No 528/2012 and (EC) No 1107/2009

European Chemical Agency (ECHA) and European Food Safety Authority (EFSA) with the technical support of the Joint Research Centre (JRC)

Niklas Andersson, Maria Arena, Domenica Auteri, Stefania Barmaz, Elise Grignard, Aude Kienzler, Peter Lepper, Alfonso Maria Lostia, Sharon Munn, Juan Manuel Parra Morte, Francesca Pellizzato, Jose Tarazona, Andrea Terron and Sander Van der Linden

Abstract

This Guidance describes how to perform hazard identification for endocrine-disrupting properties by following the scientific criteria which are outlined in Commission Delegated Regulation (EU) 2017/2100 and Commission Regulation (EU) 2018/605 for biocidal products and plant protection products, respectively.

© 2018 European Chemicals Agency and © European Food Safety Authority.

Keywords: biocidal product, plant protection product, endocrine disruptor, guidance, hazard identification

Requestor: European Commission

Question numbers: EFSA-Q-2016-00825, ECHA-18-G-01-EN

Correspondence: For biological products: biocides@echa.europa.eu
For plant protection products: pesticides.peerreview@efsa.europa.eu

Substance actives (SA) biocides ou phytopharmaceutiques

Le document guide EFSA/ECHA décrit comment:

- collecter, présenter et évaluer l'ensemble des données
- réaliser l'analyse du mode d'action (MoA)
- Utiliser l'approche du poids de la preuve pour déterminer si la SA remplit ou non les critères PE définis réglementairement.

Le GD se concentre sur les modalités Oestrogéniques, Androgéniques, Thyroïdiennes et Stéroïdogéniques (EATS) mais les principes s'appliquent aux autres modalités (non-EATS) le cas échéant.

Le GD se focalise principalement sur les vertébrés pour lesquelles les connaissances du système endocrinien et la méthodologie disponible sont les plus avancées mais s'applique également aux invertébrés si des données sont disponibles.

Les conclusions de l'évaluation doivent répondre aux questions:

- Existe-t-il un lien biologiquement plausible entre l'activité endocrinienne et les effets nocifs observés et qui est pertinent pour l'Homme?
- Existe-t-il un lien biologiquement plausible entre l'activité endocrinienne et les effets nocifs observés et qui est pertinent pour les organismes non-cible au niveau de la population?

Si à l'issue de l'évaluation sur la base du GD la réponse est positive à une des questions alors la substance est considérée PE et la SA est non approuvée.

Substance actives (SA) biocides ou phytopharmaceutiques

Conclusion et perspectives

Pour toutes les SA phyto et biocides pour lesquelles une évaluation était en cours au 07/06/2018 ou qu'une évaluation est à venir (nouvelle SA ou renouvellement d'approbation d'une SA existante), l'évaluation PE doit être conduite conformément aux critères définis dans les règlements ad-hoc et selon la méthodologie développée dans le document guide EFSA/ECHA.

Les Etats membres dont la France évalueront les propriétés PE d'environ :

- **300 SA phyto** sur la période 07/06/2018 → 2025
- **100 SA biocides** sur la période 07/06/2018 → 2024

Substances PE sous le Règlement REACH

- Règlement REACH permet d'identifier des substances PE pour la santé humaine et/ou PE pour l'environnement : SVHC (Substances of Very High Concern)
- **Critères pour identifier une substance « SVHC PE »**
 - Répondre à la définition de perturbateurs endocriniens telle qu'admise au niveau européen:
 - * Effet adverse sur organisme intègre
 - * Mode d'action PE
 - * Lien de causalité entre les 2
 - Montrer un niveau de préoccupations équivalent aux effets Cancérogène -Mutagène-Reprotoxique (CMR)

Critère de danger

Sévérité; irréversibilité,
incertitudes,
préoccupation
sociétale...

Exigence pour un niveau de preuve élevé d'un effet PE
Données animales nécessaires

PE dans la liste candidate (SVHC) et à l'annexe XIV

Substance name	EC	CAS	Candidate list			Annex XIV inclusion		
			Date inclusion	Reason	Decision number	Reason	Sunset date	Latest applicat°
4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)phenol	205-426-2	140-66-9	19/12/2011	57(f): ELoC - ED ENV	ED/77/2011			
4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)phenol, ethoxylated	-	-	19/12/2012	57(f): ELoC - ED ENV	ED/169/2012	ED for ENV	04/01/2021	04/07/2019
4-Nonylphenol, branched and linear	-	-	19/12/2012	57(f): ELoC - ED ENV	ED/169/2012			
4-Nonylphenol, branched and linear, ethoxylated	-	-	20/06/2013	57(f): ELoC - ED ENV	ED/69/2013	ED for ENV	04/01/2021	04/07/2019
Bis(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP)	204-211-0	117-81-7	28/10/2008	57(c): Repr 1B	ED/67/2008	Repr 1B	21/02/2015	21/08/2013
				57(f): ELoC - ED ENV	ED/108/2014			
				57(f): ELoC - ED HH	ED/30/2017			
Benzyl butyl phthalate (BBP)	201-622-7	85-68-7	28/10/2008	57(c): Repr 1B	ED/67/2008	Repr 1B	21/02/2015	21/08/2013
				57(f): ELoC - ED HH	ED/30/2017			
Dibutyl phthalate (DBP)	201-557-4	84-74-2	28/10/2008	57(c): Repr 1B	ED/67/2008	Repr 1B	21/02/2015	21/08/2013
				57(f): ELoC - ED HH	ED/30/2017			
Diisobutyl phthalate (DIBP)	201-553-2	84-69-5	13/01/2010	57(c): Repr 1B	ED/68/2009	Repr 1B	21/02/2015	21/08/2013
				57(f): ELoC - ED HH	ED/30/2017			
Dicyclohexyl phthalate (DCHP)	201-545-9	84-61-7	27/06/2018	57(c): Repr 1B	EU/2018/636			
				57(f): ELoC - ED HH	ED/61/2018			
4,4'-isopropylidenediphenol (bisphenol A)	201-245-8	80-05-7	12/01/2017	57(c): Repr 1B	ED/01/2017			
				57(f): ELoC - ED HH	ED/30/2017			
				57(f): ELoC - ED ENV	ED/01/2018			
p-(1,1-dimethylpropyl)phenol	201-280-9	80-46-6	12/01/2017	57(f): ELoC - ED ENV	ED/01/2017			
4-heptylphenol, branched and linear	-	-	12/01/2017	57(f): ELoC - ED ENV	ED/01/2017			
RP-HP [with ≥0.1% w/w 4-heptylphenol]	-	-		57(f): ELoC - ED ENV	ED/01/2018			

Liste de Substances SVHC PE sous le Règlement REACH

<https://echa.europa.eu/fr/candidate-list-table>

PE pour la santé humaine

- 4,4'-isopropylidenediphenol (BPA)
- Bis(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP)
- Benzyl butyl phthalate (BBP)
- Dibutyl phthalate (DBP)
- Diisobutyl phthalate (DIBP)
- Dicyclohexyl phthalate (DCHP)

PE pour l'environnement

- BPA
- DEHP
- 4-Nonylphenol, branched and linear, ethoxylated
- p-(1,1-dimethylpropyl)phenol
- 4-heptylphenol, branched and linear
- RP-HP [with $\geq 0.1\%$ w/w 4-heptylphenol]

197 SVHC

Actions de l'Anses dans le cadre de la SNPE (2): catégorisation

- Action SNPE 2 attribuée à Anses: catégoriser les PE en :
 - PE « Avérés »
 - PE « Présumés »
 - PE « Suspectés »
- Définir une méthodologie pour cette catégorisation
 - Faut il rajouter une catégorie « non PE » ? Si oui sur quel niveau de preuve ?
 - Comment catégoriser les substances pour lesquelles en raison d'un manque de données, il n'est pas possible de conclure ?

Actions de l'Anses dans le cadre de la SNPE (2): priorisation

- Elaborer une liste de **substances d'intérêt** en raison de leur activité endocrine
 - recensement de substances figurant dans des listes publiées aux niveaux européen et international,
 - complétée par un score de priorisation
- Définir une **méthodologie pour cette priorisation** (danger intrinsèque, utilisation, exposition population vulnérable...)
 - Liste qui pourra ensuite servir à d'autres actions de la SNPE sur la caractérisation de milieux ou de sources d'exposition
 - Implication des parties prenantes

Actions de l'Anses dans le cadre de la SNPE (2): évaluation

- Poursuite des travaux d'évaluation de 3 substances par an au titre de **REACH**
- Evaluation également d'au moins 3 substances actives **biocides et phytopharmaceutiques** par an, en présentant une évaluation de danger *via* la perturbation endocrinienne
 - partage de ces évaluations au niveau européen
 - proposition le cas échéant de mesure de gestion

Exemples de substances évaluées sous REACH dans le cadre de la SNPE (1): conclusions/recommandations

- Identification du **BPA** comme substance SVHC repro (1B) , PE pour la santé humaine et PE pour l'environnement
- **Méthylparaben**: usage conservateur dans des produits de consommation – demande de données de reprotoxicité en cours d'acquisition
- **Méthylsalicylate**: substance parfumante dans des produits de consommation – demande de données de reprotoxicité en cours d'acquisition
- **Sulfate d'étain**: traitement de surface, demande de données supplémentaire pour statuer sur le caractère PE
- **Bisphénol B** : substitut du BPA ; potentiel PE à identifier

→ difficultés liés au manque de données dans les dossier REACH permettant d'évaluer les propriétés PE d'une substance

Feuille de route de la commission Européenne sur les PE

https://ec.europa.eu/info/law/better-regulation/initiatives/ares-2019-2470647_en

- **Objectif:** diminuer l'exposition de la population et de l'environnement aux PE
- **Harmoniser** : critères d'identification des PE sur la base du danger - **approche horizontale**
- **Evaluer les risques** dans le cadre de réglementations sectorielles
- **Consultation des parties prenantes**

→ **nécessité de développer/valider des tests vitro adaptés à l'identification de substances PE**