

## Notes aux rédacteurs

### Contexte

- Le système endocrinien est important pour la santé de l'homme et de l'animal car il régule et contrôle la libération d'hormones essentielles à des fonctions telles que le métabolisme, la croissance et le développement ou encore le sommeil et l'humeur. Le système endocrinien est très complexe ; les boucles de rétroaction qui régulent la libération d'hormones dépendent de divers facteurs biologiques et physiologiques et nos connaissances à ce sujet évoluent encore. Une exposition à des substances actives sur le système endocrinien au cours de certains stades critiques du développement (par exemple, la conception, la grossesse, la petite enfance, l'enfance et la puberté), pendant lesquelles le corps peut être plus sensible à certaines activités hormonales, pourrait augmenter la probabilité d'apparition d'effets nocifs à court terme ou plus tard dans la vie. Les êtres humains et les animaux peuvent être exposés à une large gamme de substances actives sur le système endocrinien par le biais de leur alimentation ou par l'intermédiaire d'autres sources. Les substances actives sur le système endocrinien peuvent être naturelles (par exemple, les phytoœstrogènes dans le soja) ou fabriquées par l'homme (comme certains pesticides ou polluants). Certaines substances actives sur le système endocrinien sont utilisées intentionnellement dans des médicaments pour leurs propriétés d'action sur le système endocrinien (ex. : pilules contraceptives, substituts aux hormones thyroïdiennes).
- L'Organisation mondiale de la santé (OMS) définit un perturbateur endocrinien comme suit: « [...] une substance ou un mélange exogène altérant les fonctions du système endocrinien et induisant de ce fait des effets nocifs sur la santé d'un organisme intact, de ses descendants ou au niveau des (sous-)populations». Dans le cadre du Programme international sur la sécurité chimique (IPCS), l'OMS œuvre à l'instauration de bases scientifiques pour une gestion adéquate des produits chimiques et pour le renforcement des capacités et des compétences nationales dans le cadre de la sécurité des produits chimiques.
- L'harmonisation des tests sur les produits chimiques constitue une activité permanente de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) depuis les années 1980. Une activité centrale sur les perturbateurs endocriniens a été initiée en 1997 et, dans ce cadre, des tests spécifiques ainsi qu'un cadre de travail conceptuel pour ces tests ont été développés. L'EFSA collabore avec l'OCDE sur plusieurs de ces activités.

- *Dangers versus risques* – Le fait qu’une substance active sur le système endocrinien représente un danger (c’est-à-dire qu’elle soit considérée comme un perturbateur endocrinien potentiel) est lié à sa capacité inhérente à interférer avec le système endocrinien et à générer, de ce fait, un effet nocif. Un *danger* est une menace possible liée aux propriétés intrinsèques d’une substance (par exemple, on peut démontrer que sa toxicité entraîne le développement d’un cancer). Le *risque* que le perturbateur endocrinien génère des dommages, se traduisant par des effets nocifs chez l’homme et l’animal, dépend du degré (dose), de la durée et du moment de l’exposition de l’homme ou de l’animal à ce danger. Les dangers peuvent ne pas être préoccupants s’il n’existe pas d’exposition à ces dangers, ou si l’exposition est trop faible pour engendrer des dommages. Par exemple, l’amygdaline est une substance présente dans les noyaux d’abricots. Cette substance est assez toxique et constitue par conséquent un danger. Mais, étant donné que nous ne mangeons généralement pas le noyau, le consommateur n’est pas exposé à cette substance et nous estimons donc que le risque associé à la consommation d’abricots est faible pour le consommateur. C’est également le cas pour les perturbateurs endocriniens. L’évaluation de la probabilité qu’une substance – en l’occurrence une substance active sur le système endocrinien – entraîne des dommages suite à une exposition donnée ou prévue, et la définition d’un niveau d’exposition qui ne soit pas préjudiciable constituent les objectifs de l’évaluation des risques.

### **Détails complémentaires sur le nouvel avis de l’EFSA:**

1. ***Définition et identification des perturbateurs endocriniens*** – Le comité scientifique adopte la définition de l’OMS selon laquelle un perturbateur endocrinien est défini par trois critères: la présence d’un effet nocif dans un «organisme intact» (pour les mammifères) ou au niveau des (sous-)populations (pour la faune sauvage, dans les écosystèmes), la présence d’une activité endocrinienne, et un lien de causalité plausible entre les deux. Il n’existe pas de critère scientifique spécifique défini pour distinguer les effets nocifs potentiels des perturbateurs endocriniens par rapport à une régulation normale des fonctions corporelles (appelées «réponses adaptatives»). Des experts doivent évaluer le poids des éléments probants disponibles au cas par cas pour chaque substance.
2. ***Méthodes de tests permettant d’identifier les substances actives sur le système endocrinien*** – Les experts de l’EFSA ont examiné de façon approfondie les tests standards (au niveau international) permettant d’identifier les substances actives sur le système endocrinien. Ils ont conclu qu’un ensemble raisonnablement complet d’«analyses» (essais ou expériences) était disponible ou le serait prochainement pour couvrir de manière adéquate chez les mammifères et les poissons certaines parties et voies du système endocrinien actuellement connues pour être sensibles aux perturbateurs endocriniens, mais qu’un nombre inférieur d’essais était disponible pour les oiseaux et les amphibiens. Les voies de signalisation hormonales les mieux couvertes par ces tests sont liées aux hormones œstrogènes, androgènes et thyroïdiennes ainsi qu’à la stéroïdogénèse (le processus

biologique pour la production d'hormones stéroïdiennes). En principe, un test unique n'est pas susceptible de fournir toutes les informations nécessaires pour décider si une substance est ou non un perturbateur endocrinien. L'une des raisons en est que les tests sont généralement conçus pour établir soit une activité endocrinienne soit différents types d'effets nocifs, mais pas les deux.

3. **Questions ne concernant pas uniquement les substances actives sur le système endocrinien** – Les experts de l'EFSA ont indiqué que les fenêtres de sensibilité, l'exposition combinée à de multiples substances et les relations dose-réponse non monotones (ex. : courbes en U<sup>1</sup>) devraient être examinées pour un éventail de substances diverses. L'avis note l'absence de consensus international sur l'existence/la pertinence des effets dits «[effets à faible dose](#)». Par conséquent, l'EFSA ne peut pas déterminer si les tests en vigueur sont adéquats pour définir complètement les relations entre dose et réponse pour les perturbateurs endocriniens. Cependant, au cas par cas et si justifié par des signaux inhabituels, une analyse dose-réponse élargie peut être réalisée en utilisant un éventail de doses administrées plus large. L'EFSA estime également que, pour guider les évaluations de la sécurité, il convient de continuer à se baser sur les effets nocifs apparaissant à la dose la plus faible produisant un effet observable, qu'ils soient dus à l'activité endocrinienne ou à un autre effet toxique. Une telle approche permet d'assurer une protection contre d'autres effets éventuels liés au système endocrinien à des doses plus élevées.

4. **Actions futures en matière de substances actives sur le système endocrinien:**

- Lorsque le comité scientifique a identifié des lacunes dans les méthodes existantes d'essai de toxicité pour les substances actives sur le système endocrinien, l'EFSA formule des recommandations pour des activités futures et le développement de tests.
- Le comité scientifique a souligné la nécessité de développer d'autres stratégies expérimentales pour tester ces substances de façon systématique et transparente. Ces stratégies devraient générer des données adéquates permettant d'évaluer les éventuelles propriétés de perturbation endocrinienne des substances.
- Dans le cadre du suivi de cet avis, L'EFSA recommande de clarifier, dans un contexte plus large, la question des seuils et des critères de nocivité (c.à.d. ce qui constitue un effet nocif sur la santé par opposition à ce qui constitue une réponse adaptative), ainsi que la question de l'exposition combinée à de multiples produits chimiques et des relations dose-réponse non monotones, et la façon dont ces questions pourraient influencer les approches actuelles d'évaluation des dangers et des risques et les stratégies expérimentales.

---

<sup>1</sup> Les courbes dose-réponse non-monotones se produisent lorsque la réaction à une substance augmente en même temps que la dose à certains points, et diminue quand la dose augmente à d'autres.