

Compte rendu du colloque

Du 8 juillet 2014

Perturbateurs endocriniens Enjeux industriels, de santé et d'environnement

Le comité d'organisation du colloque remercie Manon Huz (Watchfrog) pour sa contribution dans la réalisation du compte rendu.

Table des matières

Conférence introductive – Robert BAROUKI (INSERM).....	4
Session 1 : Evaluation des perturbateurs endocriniens (PE).....	5
a) Bioanalyse et mesures physico-chimiques.....	5
b) Approches in silico.....	7
c) Tests in vitro	8
d) Tests in vivo	9
Session 2 : Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens.....	11
Session 3 : Point de vue des filières industrielles.....	17
Session 4 : Quelles propositions pour fédérer les acteurs et construire le futur ?.....	19

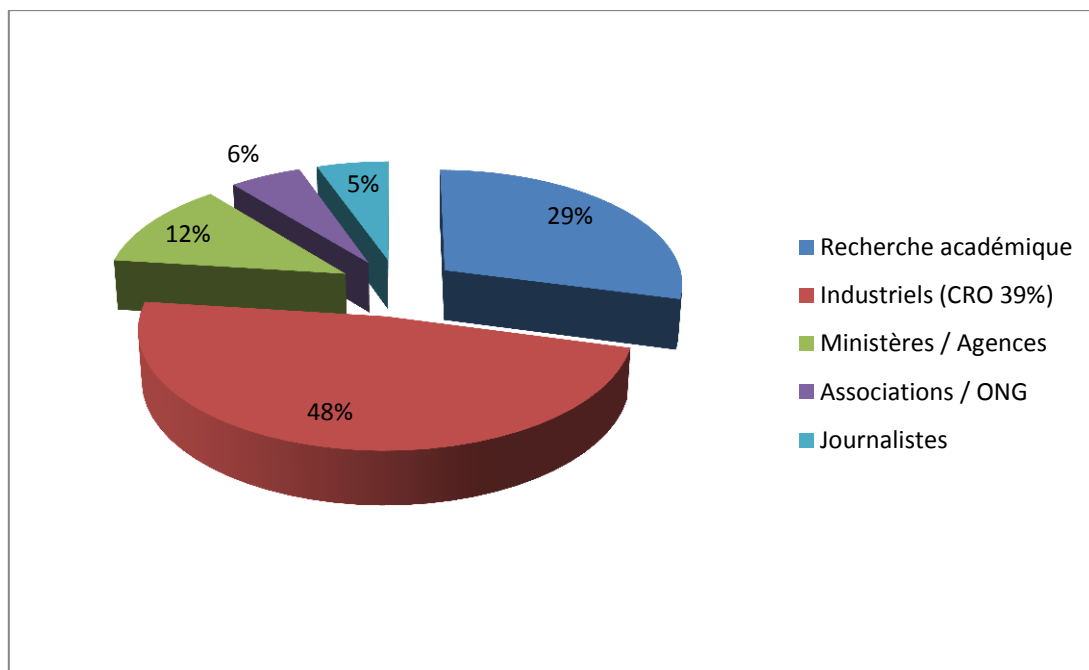
Les paragraphes avec bordure sont des citations du livret d'accueil du colloque

Objectifs

Depuis un an, de nombreux changements ont eu lieu concernant les perturbateurs endocriniens (PE) et les politiques visant les PE, que ce soit au niveau français ou européen. Le 11 juin 2014, **la Commission Européenne a lancé une consultation pour déterminer les critères PE d'une substance**¹. L'enjeu principal de ce colloque est de faire travailler ensemble différents acteurs autour des méthodes de caractérisation et d'évaluation, et accélérer leur mise en œuvre en recherche, développement et dans la réglementation.

Introduction

Le colloque organisé par Adebiotech en partenariat avec l'INERIS, et avec le soutien du Ministère de la Recherche et de BASF, le parrainage du MEDDE, a rassemblé 166 participants provenant de laboratoires publics et privés (CRO) actifs dans l'évaluation des perturbateurs endocriniens, des industriels confrontés à la gestion de ces risques, des représentants d'ONG, de Ministères et d'agences en charge de la mise en œuvre des réglementations françaises et européennes sur les substances susceptibles de présenter des activités perturbateurs endocriniens chez l'Homme et dans l'environnement.



Le colloque a permis des échanges fructueux entre tous les acteurs publics, privés et institutionnels afin de favoriser des collaborations.

Des communications orales et 28 posters ont permis d'établir un état des lieux des tests développés ou mis sur le marché en France.

Certains posters présentaient plusieurs tests différents soit 40 tests à des niveaux différents de maturité dont 7 tests commercialisés. Il faut ajouter deux tests présentés uniquement à l'oral, soit au total 42 tests.

¹ http://ec.europa.eu/smart-regulation/impact/planned_ia/docs/2014_env_009_endocrine_disruptors_en.pdf

Les stades de développement des tests de détection des perturbateurs endocriniens présentés lors du colloque

Méthodologies	Académique	Industriel	TOTAL
bioanalyses et mesures physico-chimiques	6	5	11
in silico	1		1
in vitro	11	6	17
in vivo	8	5	13
Nombre total de tests			42

Des tests innovants ont été présentés dans 4 domaines :

- A - Bioanalyse et physico-chimie (11 tests)
- B - In silico (1 test)
- C - In vitro (16 tests)
- D - In vivo (12 tests)

De nombreux tests sont encore aux étapes de concept, en développement ou publiés.

Degré de maturité des tests avant commercialisation ou recherche de partenaires				
Poster	Concept	En cours de développement	Publié	Organisation
23-D	1		1	INSERM
13-C	1			LIENSS- UNIVERSITÉ DE LA ROCHELLE
19-C	1			BAYER CROPSCIENCE, UNIVERSITÉ DE NICE
26-D	1			INSERM
18-C	1			INSRERM/UNIVERSITÉ
21-D		1		UNIVERSITÉ DE NICE-SOPHIA ANTIPOLIS
22-D		1		UNIVERSITÉ DE NICE-SOPHIA ANTIPOLIS
07-A		1		RÉSEAU MÉDIC-AL, HÔPITAL NECKER PARIS
09-C		1		UMR 967 LABO LDG
01-A		1		PROFILOMC
02-A		1		INSERM1083 - CNRS6214
25-D			1	WATCHFROG
04-A		1		SUEZ ENVIRONNEMENT
15-C		1		UNIVERSITE DE ROUEN
08-B		1		INRA
28-D		1		BASF
05-A		1		LIMATB-EG2B UNIVERSITÉ DE BRETAGNE-SUD
16-C			1	INERIS
10-C			1	BASF
20-C			1	INSERM
24-D			1	WATCHFROG
17-C			1	INRA-TOXALIM
27-D			1	UMR 7221 CNRS
Tests présentés à l'oral				
			1	INERIS - F. Brion
			1	CNRS Univ. de Paris Descartes - P. Rat
	5	11	10	

Sept tests présentés sont déjà commercialisés par des industriels et trois équipes sont à la recherche de partenaires pour développer leur méthodologie.

Tests commercialisés ou en recherche de partenaires			
Poster	Recherche de partenaires	commercialisé	Organisation
15-C	1		UNIVERSITE DE ROUEN
05-A	1		UNIVERSITÉ DE BRETAGNE-SUD
06-A	1	1	NOVAKITS
03-A		1	POLYINTELL
14-C		1	VIGICELL
11-C		1	KALLISTEM
12-C		1	XENOMETRIX AG
24-D		1	WATCHFROG
27-D		1	WATCHFROG
	3	7	

Le livret du colloque est en téléchargement : http://adebiotech.org/pert/images/PERT_livret.pdf

Certains posters sont accessibles en ligne : <http://adebiotech.org/pert/index.php?target=posters>

Conférence introductive – Robert BAROUKI (INSERM)

Concernant les PE, il ne s'agit pas de démontrer qu'il n'y a pas de toxicité, mais plutôt qu'aucune preuve de toxicité n'a pu être mise en évidence. Les PE font partie des nombreux xénobiotiques présents dans notre environnement. **Leur toxicité est due à leur action par mimétisme et perturbations directes ou indirectes des systèmes hormonaux.**

Ils sont suspectés d'être à l'origine de nombreuses pathologies liées à une exposition chronique via l'environnement, notamment les allergies, certains cancers, les infertilités, les troubles neurologiques et métaboliques, les maladies autoimmunes et du développement. Des impacts sur l'environnement ont pu être mis en évidence par des observations écologiques sur des plans d'eau contaminés. L'hermaphrodisme des amphibiens ou encore les micropénis des alligators en sont les preuves les plus flagrantes.

L'étude de ces PE pose de nouveaux défis au domaine de la toxicologie. Il s'agit d'étudier :

- **L'ensemble des expositions d'un individu** au cours de sa vie, aussi appelé **exposome**. Cela correspond à tout ce qui a pu modifier un être vivant au cours de sa vie.
- Le temps ou **délai**, pouvant être très important, entre le début de l'exposition et le développement d'une pathologie chez le sujet exposé. La toxicité d'une substance peut agir par répétition (tabac, pollution de l'air), de façon différée par programmation (exposition pendant une fenêtre de vulnérabilité foetale) ou par persistance (cas des Polluants

Organiques Persistants ou POPs, stockés dans le tissu adipeux, à l'origine d'une toxicité chronique à bas bruit).

- **La relation complexe entre dose et effet biologique** : les courbes observées sont parfois non monotones. Le BPA par exemple a un effet principalement à 10^{-7} M, alors qu'aucun n'impact n'a été mis en évidence pour des concentrations plus élevées ou plus faibles. Il faut également tenir compte du fait que ces relations dépendent des gènes cibles étudiés.
- La pertinence des modèles expérimentaux, sachant que le système endocrinien agit à distance sur les organes : utiliser des modèles multi-organes ou démontrer la transposabilité des résultats obtenus sur tissu ou cellule isolé.
- La **vulnérabilité** des individus n'est pas constante au cours de la vie et varie aussi d'un individu à l'autre. Les origines de cette vulnérabilité peuvent être endogènes (génétiques, épigénétiques, physiologiques...) ou exogènes (alimentation, comportement, environnement chimique..).
- **Les impacts transgénérationnels** : dans le cas du TBT, il a pu être démontré une augmentation du poids du tissu adipeux dans le cas d'une exposition fœtale. Cette augmentation a pu être constatée jusqu'à la 3^{ème} génération chez la souris.
- **Les mélanges**, dont les impacts biologiques ne sont pas nécessairement la somme des impacts des molécules de ce mélange prises une à une. Des effets synergiques ou antagonistes ont pu être mis en évidence.

Session 1 : Evaluation des perturbateurs endocriniens (PE)

a) Bioanalyse et mesures physico-chimiques

Etat des lieux - Bruno TISSERAND, VEOLIA

La surexploitation et la pollution des milieux naturels réduit la capacité des écosystèmes à produire et à régénérer les ressources essentielles à la vie et aux Hommes. De par ses activités et ses implantations, Veolia est un des acteurs impactant le maintien des écosystèmes aquatiques mais qui, ayant rapidement pris conscience de cela, œuvre chaque jour pour limiter ses impacts tout en protégeant et restaurant les milieux naturels afin de ressourcer le monde.

Protéger et restaurer les milieux naturels passe par une meilleure caractérisation des impacts environnementaux des activités économiques, et en particulier du traitement d'eau. En effet, les changements de pratiques sociétales, marqués notamment par l'utilisation croissante de substances pharmaceutiques, de produits d'hygiène et de soins, de pesticides... contribuent fortement à la dissémination de micropolluants. On entend par micropolluant, toute substance (minérale, biologique ou organique) qui, à des concentrations infimes dans l'eau, le sol ou l'air, peut avoir une action toxique ou écotoxique pour tout ou partie des organismes ou de l'écosystème. Fort de ce constat, un plan national d'action contre la pollution des milieux aquatiques par les micropolluants a été lancé en 2010 par le biais de la Directive Cadre sur l'Eau (DCE) afin de restaurer le bon état chimique (et écologique) des masses d'eau sur le territoire. Ce plan passe notamment par un programme de surveillance conséquent avec le suivi de plus d'une centaine de substances (RSDE) dans les milieux et les rejets dans le but de réduire les émissions de

polluants à la source. Mais ceci sous-entend d'être en mesure de détecter des quantités très faibles (sensibilité des méthodes analytiques à adapter) de centaines de molécules (listes en perpétuelle incrémentation).

Pour faire évoluer ce paradigme, Veolia a choisi, en parallèle de la DCE, de s'intéresser aux effets les plus significatifs dus à la présence de micropolluants dans l'environnement, seuls ou en mélange, dans le but d'obtenir une « cartographie » des risques potentiels et non pas seulement de la présence des substances. Au jour d'aujourd'hui, la perturbation endocrinienne (effet induit sur les organes ou sur les fonctions de reproduction dans un organisme intact, chez ses descendants ou au sein d'une population, ANSES & OMS) est un des effets significativement mis en évidence les plus préoccupants. Pour autant, les outils disponibles pour caractériser ces effets sont peu nombreux, réservés à des laboratoires spécialisés et sans grille d'interprétation du résultat pour un spécialiste du traitement d'eau. En bref, on s'aperçoit d'un manque incontestable d'outils opérationnels pour la mise en évidence de ce type d'effets. Or tenter de faire changer les mentalités au niveau des instances réglementaires passe obligatoirement par la démonstration que le suivi de ces effets serait plus pertinent pour les opérationnels que la détection de molécules connues à un instant t.

Dans ce contexte, Veolia s'est associé avec Watchfrog pour tenter ensemble de combler ce manque en mettant à disposition des industriels (producteurs de micropolluants) et des collectivités (prise en compte des rejets des particuliers et des industriels) un outil de maîtrise des risques de diffusion de produits dangereux pour l'environnement. Le challenge est d'autant plus important que l'objectif est, à terme, de déployer une technologie directement sur site, afin que l'opérationnel lui-même soit en mesure de réaliser son analyse « en temps réel ».

Outils bioanalytiques et démarches EDA – Selim AÏT-AÏSSA (INERIS)

Les perturbateurs endocriniens (PE) présents dans les milieux aquatiques représentent une très grande diversité de substances, tant du point des structures chimiques que de leurs modes d'actions biologiques. Cette diversité de molécules pose un réel défi en termes d'identification des causes de perturbations et de priorisation des molécules à surveiller. Dans ce contexte, de nouvelles stratégies dites bio-analytiques, combinant outils biologiques (bioessais *in vitro* et *in vivo*) et outils physico-chimiques (échantillonnage, fractionnement, analyses chimiques ciblées et non ciblées), sont développées. De par leur sensibilité, spécificité et praticité, ces approches trouvent maintenant leur application pour l'évaluation de la qualité chimique des milieux.

Pour évaluer la qualité chimique de l'eau, il convient de déterminer quelles substances contaminent l'environnement, quel est leur devenir dans le milieu, et **quel lien peut être établi entre contamination chimique et effet biologique.**

La démarche EDA (Effect-Directed Analysis) est une stratégie bioanalytique en trois étapes :

- 1- Une batterie de bioessais (essentiellement *in vitro*) permet la réalisation d'un diagnostic de la qualité d'un échantillon, basé sur le mécanisme d'action/effet. Des profils toxicologiques (relation dose-réponse) sont alors construits.

- 2- Des analyses quantitatives chimiques sont ensuite conduites pour déterminer l'identité des polluants actifs de l'échantillon : l'activité biologique théorique est calculée selon la composition chimique des extraits de sédiment.
- 3- Si les polluants connus ne contribuent que très faiblement à cette activité, l'échantillon est fractionné afin de détecter de nouvelles molécules actives biologiquement. Un criblage permet alors l'identification des polluants émergents.

Cette méthode va être intégrée dans différents programmes de surveillance, au niveau français (convention INERIS-ONEMA) et européen (Joint Danube Survey). Elle nécessite néanmoins encore d'être développée et standardisée. **Des modèles *in vivo* (poisson zèbre) devront également être intégrés à cette démarche.**

b) Approches *in silico*

Etat des lieux – James DEVILLIERS (CTIS)

La recherche de liens entre la structure des molécules organiques et leurs activités biologiques a été concomitante au développement de la toxicologie et de la pharmacologie au XIX^{ème} siècle. La formalisation mathématique de ces relations s'est faite au début des années 60 avec la mise en place de la modélisation QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship).

Intrinsèquement, l'élaboration d'un modèle QSAR nécessite les trois ingrédients suivants :

- une activité bien définie à simuler,
- une description précise des caractéristiques et particularités structurales des substances que l'on désire modéliser,
- et enfin, une méthode statistique permettant de relier les deux composantes précédentes.

Le terme de QSAR ne s'applique qu'aux relations quantitatives sinon on parle de SAR (e.g., classification). Dans tous les cas, la modélisation SAR ou QSAR se fait en deux étapes. Au cours de la première, on cherche à obtenir le modèle à partir d'un échantillon représentatif de substances et à le calibrer. Au cours de la seconde étape, on teste les limites d'applications du modèle en comparant les résultats qu'il produit à des données expérimentales non utilisées pour son élaboration.

Le but de ces approches *in silico* est de pouvoir prédire, à l'aide de bases de données, le caractère **PE d'une molécule quelconque**. Une telle modélisation repose sur le principe que l'activité d'une molécule peut être prédite grâce à sa structure, par analogie avec des molécules connues. Différents types de modèles peuvent être utilisés :

- Modèles SAR ou QSAR : établissement d'un modèle à partir d'un échantillon représentatif de la substance, puis confrontation des données expérimentales avec les prédictions du modèle ;
- Modèle M-CASE(R) : utilisation de biophores (marqueur de molécule active) et biophobes (schéma structurel inactif) ;
- Modèle PASS : prédiction de l'activité d'une molécule, avec une certaine probabilité ;
- Modèle par homologie : suppose qu'une homologie de séquence implique une homologie de structure ;

- Modèle pharmacophore : ensemble de groupement fonctionnels capables d'induire un potentiel endocrinien ;
- Modèle SimBeeBoop : simulation « en ruche entière », avec intégration des PE dans l'ensemble de l'environnement cellulaire et moléculaire.

Ces modèles mathématiques doivent être considérés comme des outils pour faire du tri entre différents PE potentiels. Si une molécule présente un risque mathématiquement trouvé, des étapes de tests biologiques en aval doivent être envisagées.

c) Tests in vitro

Lignées cellulaires rapporteurs et récepteur nucléaire recombinant : deux outils complémentaires pour l'étude des perturbateurs endocriniens – Patrick BALAGUER (INSERM)

L'exposition humaine à des perturbateurs endocriniens (PEs) comme le bisphénol A, les phtalates, les composés perfluorés, les produits cosmétiques (parabènes, benophénones), les retardateurs de flamme ou les pesticides est suspectée de perturber la reproduction (infertilité, puberté précoce), le métabolisme (obésité, diabète) et de conduire à des cancers hormonaux (sein, ovaire, prostate). Une grande majorité des actions de ces PEs passe par la liaison et l'activation de récepteurs nucléaires comme les récepteurs des oestrogènes ($ER\alpha$, $ER\beta$), des androgènes (AR), des xénobiotiques (PXR) ou le récepteur activé par les proliférateurs des peroxysomes γ (PPAR γ). La synthèse d'alternatives non toxiques à ces composés conservant les caractéristiques industrielles mais dénuées de propriétés hormonales est devenue indispensable.

De nombreux laboratoires dont le nôtre ont développé des outils qui permettent de caractériser les activités "récepteurs nucléaires" de molécules chimiques ou de détecter la présence de ligands de récepteurs nucléaires dans des échantillons biologiques ou environnementaux. Ces outils sont généralement soit des lignées cellulaires bioluminescentes qui expriment un récepteur nucléaire et un gène rapporteur correspondant (test d'activation), soit du récepteur nucléaire recombinant et un ligand de ce récepteur marqué radioactivement ou par fluorescence (test de liaison).

Les PEs, comme la majorité des hormones, agissent au niveau cellulaire, le plus souvent par le biais d'un récepteur nucléaire, spécifique de chaque type d'hormone, pilotant l'expression de gènes hormono-dépendant. Afin de détecter si une substance d'intérêt à une activité perturbatrice, deux types d'outils *in vitro* ont été développés :

- Des tests de liaison, utilisant un récepteur nucléaire recombinant et un ligand (radioactif ou fluorescent) entrant en compétition avec la molécule d'intérêt pour se fixer sur le récepteur. **Ces tests permettent d'évaluer l'affinité du PE potentiel pour son récepteur.**
- Des tests d'activation, réalisés sur des lignées cellulaires porteuses d'un gène rapporteur du type luciférase dont l'expression dépend de la fixation du couple récepteur nucléaire/ligand. Il existe actuellement plus d'une centaine de modèles de ce type. L'utilisation de ces modèles cellulaires bioluminescents sur des chaînes automatiques de criblage par chromatographie permet d'évaluer rapidement le pouvoir perturbateur d'un grand nombre de molécules.

d) Tests in vivo

Etat des lieux – Olivier FOULON (CitoxLab)

Dans le cadre de l'évaluation de sécurité préclinique pour un candidat médicament ou des divers dossiers d'enregistrement pour les entités chimiques (au sens de REACH), chaque substance est évaluée au travers de différents tests de sélection (screening) ou obligatoires (réglementaires).

Un arsenal de tests existe : il comprend ceux réalisés sur les mammifères ou sur des espèces sauvages (essentiellement aquatiques). Ces tests couvrent les domaines de la toxicologie générale, de la toxicologie de la reproduction et de l'éco-toxicologie. On distinguera ceux qui sont scientifiquement validés pour révéler des effets de type endocrinien de ceux qui donnent des signes d'alerte ne suffisant pas pour conclure sur un effet de type endocrinien indésirable.

Dans chacun de ces tests, de très nombreux paramètres sont enregistrés et peuvent révéler des effets néfastes. Ces paramètres sont relatifs à des dosages d'hormones ou de divers médiateurs, à des marqueurs de développement sexuel et de fertilité, à des analyses comportementales, à des analyses histopathologiques, à la recherche de malformations embryo-fœtales,

Ces tests sont autant d'opportunités pour ajouter des paramètres complémentaires afin d'éviter des études complémentaires si un choix judicieux est fait par l'ajout de données d'exposition, de génomique, de cross-reactivity ou de toute autre évaluation pertinente.

Les conditions de réalisation de ces études sont essentielles pour en garantir la qualité et assurer l'exploitation des résultats dans le respect des règles éthiques. En effet, ces résultats sont essentiels pour caractériser un danger et ils vont s'additionner à d'autres informations pour élucider soit une propriété intrinsèque, un mécanisme d'action ou des données d'exposition humaine pour apprécier le risque pour l'Homme ou pour notre environnement.

Les tests *in vivo* sont utilisés pour évaluer une grande diversité de produits (e.g. produits chimiques, candidats médicaments, additifs alimentaires). Ces tests doivent respecter le principe des 3R : Remplacement (utilisation de tests animaux uniquement si aucune alternative n'est possible), Réduction (optimisation : utilisation du strict minimum d'animaux pour répondre à la question posée) et Raffinement (recours à l'imagerie, respect des règles éthiques).

Ces tests permettent d'évaluer le potentiel toxique des substances étudiées. Les tests de toxicité sont réalisés en plusieurs étapes et sur plusieurs années. Au fur et à mesure des avancées de ces études, la durée des tests de toxicité est allongée tandis que la dose testée diminue. Cela permet d'évaluer à la fois les impacts des expositions ponctuelles aiguës et ceux des expositions chroniques, à faible dose.

A ce jour, **il existe des tests validés ou partiellement validés pour la détection de perturbations.** D'autres le permettent également, sans avoir été nécessairement conçus pour cela. Néanmoins, aucun de ces tests ne permet de conclure quant au caractère PE d'une substance, mais uniquement sur sa toxicité. **L'*in vivo* est absolument nécessaire pour compléter les résultats obtenus avec des études *in vitro* et *in silico***

Perturbateurs endocriniens, le temps de la précaution – Gilbert BARBIER (Sénateur)

La publication de Silent Spring par Rachel Carson en 1962 avait créé un véritable bouleversement en mettant en cause le D.D.T. Depuis, beaucoup de travaux ont été entrepris mettant cette question des perturbateurs endocriniens dans l'actualité de leurs impacts environnementaux sur la santé publique. Considérons que le problème est particulièrement complexe, dans la mesure où si, sur l'animal sauvage ou de laboratoire le rôle des P.E. est bien documenté et identifié, la transposabilité à l'homme des études faites sur les rongeurs et les poissons se heurte à un manque évident de données épidémiologiques.

Au niveau national et au niveau européen des mesures d'interdiction et de restriction d'usage ont d'ores et déjà été prises. Bien sûr d'autres sont certainement à envisager au fur et à mesure que les travaux permettront de confirmer la nocivité réelle de certaines substances. Le dispositif européen le plus important est sans doute « REACH » pour les produits chimiques qui doivent progressivement faire l'objet d'une analyse et d'une déclaration préalable à la commercialisation. Rappelons que les P.E. sont classés dans les substances C.M.R.

L'étude des P.E. a fait considérablement évoluer la toxicologie. Sachant que nous ne possédons certainement pas encore toutes les interactions des produits entre eux. C'est probablement dans ce domaine que d'importants travaux de recherche sont à conduire. Pour les P.E. la réponse n'est pas toujours linéaire. Il convient aussi de prendre en compte le moment d'exposition. La période intra-utérine et la petite enfance sont à n'en pas douter les moments particulièrement sensibles de réceptivité.

C'est pour cela que des propositions d'interdiction de certains produits me semblent tout à fait justifiées.

Prévenir et informer la population de la composition des produits devient un impératif auquel doit faire face les responsables politiques en s'appuyant sur des données scientifiques. C'est une nouvelle ère, un nouveau défi est lancé au monde de l'industrie, qui je n'en doute pas saura le relever.

La multiplicité des agences et institutions en France pose de réelles difficultés dans la prise de décision. De plus, les avancées rapides de la science sont difficiles à suivre par les pouvoirs publics et l'appareil législatif. L'existence d'études délivrant des messages contraires freine également la mise en place d'une réglementation relative aux PE.

Il est absolument nécessaire d'encourager les chercheurs pour que des études rigoureuses puissent être réalisées, dans un esprit non partisan.

Session 2 : Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens

Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens : à l'heure de la mise en œuvre – Jordan WODLI (DGPR/MEDDE)

Suite à une intense phase de concertation tout au long de l'année 2013, avec l'association des parties prenantes au sein d'un groupe de travail puis une large consultation du public sur Internet, la ministre de l'écologie, du développement durable et de l'énergie a présenté au Conseil national de la transition écologique, le 29 avril dernier, la stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens.

Cette stratégie a pour objectifs de prévenir les risques liés aux perturbateurs endocriniens et de limiter l'exposition, en particulier celle des populations sensibles, femmes enceintes et jeunes enfants. Cette démarche doit de plus permettre à la France d'être motrice dans la préparation de la stratégie de la Commission européenne sur les perturbateurs endocriniens.

Cette stratégie structurera l'action et les positions du Gouvernement au cours des prochaines années et mobilisera tous les leviers d'action disponibles : recherche scientifique, valorisation et surveillance, expertise sur les substances, réglementation et substitution des substances, formation et information. Certaines actions sont opérationnelles dès à présent, d'autres devront être poursuivies dans des cadres plus transversaux comme le plan santé environnement ou le plan santé travail.

La stratégie doit aussi être un moteur pour l'innovation : l'industrie a un rôle majeur à jouer dans la recherche, l'information et la mise en œuvre de solutions de substitution viables.

Les différents axes de la stratégie pourront être présentés, avant d'être approfondis par les intervenants suivants.

Recherche, valorisation, surveillance

Le gouvernement souhaite inscrire la thématique des perturbateurs endocriniens comme un axe essentiel de la recherche en santé environnementale, au sein de la stratégie nationale de la recherche comme du Programme National de Recherche sur les Perturbateurs Endocriniens (PNRPE). Ces travaux seront poursuivis en lien étroit avec les enquêtes d'imprégnation des populations, les cohortes de surveillance sanitaire et environnementale et des programmes de surveillance épidémiologique

Il est de plus nécessaire d'accélérer les tests de substances. Afin d'accélérer la validation de ces méthodes, le MEDDE a donc lancé une étude de faisabilité et d'intérêt **d'une plateforme public-privé d'évaluation et de validation des méthodes de test**. Si cette étude est concluante, le gouvernement guidera les porteurs publics et privés pour structurer le dispositif, sa gouvernance et son financement.

Expertise sur les substances

Le Gouvernement amplifie la démarche d'évaluation des dangers et risques de substances susceptibles d'être perturbateurs endocriniens ou utilisées par des populations sensibles, via un programme d'expertise confié à l'Anses et l'ANSM. **Dès 2014, le Gouvernement confie aux agences d'évaluation l'expertise d'au moins 8 substances par an.**

Réglementation et substitution des perturbateurs endocriniens

En fonction des conclusions des expertises, les substances concernées devront faire l'objet de mesures réglementaires adaptées, portées en priorité au niveau européen. La France s'impliquera dans l'adaptation de la réglementation européenne aux spécificités des perturbateurs endocriniens.

La France demande une définition européenne cohérente avec les spécificités toxicologiques et écotoxicologiques des perturbateurs endocriniens, fondée sur les propriétés intrinsèques de danger, sans prise en compte de la « potency », et établissant 3 catégories (« avéré », « présumé », « suspecté ») en fonction du degré de certitude sur ces propriétés. La définition doit être adaptée aux modes d'actions des perturbateurs endocriniens (action à très faible dose, fenêtre d'exposition, etc.). La France appellera à **la pleine mise en œuvre des clauses d'exclusion des perturbateurs endocriniens dans les règlements phytopharmaceutiques et biocides**, et à l'adoption de mesures progressives adaptées en fonction des preuves disponibles pour les « présumés » ou « suspectés ».

La France fera de plus l'usage du pouvoir d'initiative prévu par les règlements européens pour proposer les mesures qui apparaîtront nécessaires.

En complément des mesures réglementaires, la France accompagnera par ses dispositifs de soutien à l'innovation les industriels dans leurs démarches de substitution de substances dangereuses.

Formation et information

Cette stratégie vise à développer l'information et la sensibilisation des professionnels et du grand public à la question des perturbateurs endocriniens, pour permettre à chacun d'orienter ses choix et de limiter son exposition. Les travaux doivent être poursuivis et élargis dans le plan national santé environnement et le plan santé travail.

Etat des lieux de la plateforme nationale de prévalidation des PE – Philippe HUBERT (INERIS)

Pour l'élaboration de la Stratégie Nationale Perturbateurs Endocriniens, il a été envisagé un partenariat public privé pour organiser une validation des essais et méthodes par modélisation utilisables pour caractériser des propriétés de perturbation endocrinienne.

De fait il y a un manque d'essais disponibles, notamment certains effets (ex : effets thyroïdiens, stéroïdogénèse). Des outils sont à concevoir, d'autres à mettre au point, mais trop peu sont validés.

En dépit du consensus sur l'approche partenariale, et le l'idée d'une « prévalidation », précédant (si nécessaire) et accélérant une validation par des instances internationales, les parties prenantes gardent des questions fortes en termes de gouvernance, de transparence, d'efficacité et de viabilité économique. De là une demande d'une étude de la faisabilité, à laquelle L'INERIS et ses partenaires travaillent.

Des éléments sont déjà spécifiés. La plateforme n'inclut pas le développement amont (action recherche) et la plate forme ne doit pas effectuer une classification (action ANSES et ANSM).

Trois fonctions principales sont donc identifiées.

- Identifier des méthodes candidates « pertinentes » pour entrer dans le processus.

- Réaliser et faire réaliser les essais circulaires appropriés.
- Statuer sur le succès du processus pour une méthode et dans ce cas en faciliter la diffusion.

Les équipements sont ceux des essais *in vivo* et *in vitro*, ainsi que ceux des analyses chimiques, et des travaux numériques. Ces derniers porteront les méthodes biomathématiques de la toxicologie, mais aussi la gestion d'une masse de données croissantes (imagerie à haute résolution, analyse à haut débit). Une organisation centralisée est indispensable, mais tous les équipements ne seront pas forcément localisés dans un même lieu pour profiter des infrastructures existantes. Un réseau de laboratoires qualifiés (par exemple BPL) et rétribués au moins partiellement lors d'essais circulaires sera nécessaire.

D'autres éléments retiennent l'attention. Des travaux sont souhaitables en amont (veille active sur l'état de l'art ; essais de « preuve du concept »), et en aval (appui aux développeurs).

L'analyse se centre aujourd'hui sur des points critiques comme la preuve de l'intérêt économique. La monétarisation est difficile car le financement à 100% d'une validation par un développeur ne peut être la règle dans la chaîne de valeur actuelle. Ce sont plutôt les acteurs en fin de chaîne qui bénéficient de la disponibilité de méthodes : agences classant les substances, autorités qualifiant un milieu, « utilisateurs aval » qui ont besoin d'une sécurisation de l'innovation pour produire ou utiliser des substances nouvelles.

Un autre bénéfice est de porter l'activité du secteur des essais et méthodes : PME innovantes qui développent et appliquent des tests ; Start Up découlant de l'innovation dans les organismes publics de recherche ; prestataires.

La gouvernance doit préciser les instances de décision, la confidentialité des données, et la gestion des intérêts. On distingue trois rôles : organisation matérielle et logistique ; décision scientifique (éligibilité d'une méthode à valider ; caractère probant des tests) ; pilotage économique. Les comparaisons internationales sont utiles. Ainsi l'Allemagne possède un institut capable de développer des méthodes et de programmer des validations (y.c. d'autrui), mais un système de financement séparé.

Un financement de type fondation d'intérêt public serait une solution intéressante, en complément d'une participation des proposant de méthodes, pourvu que les parties prenantes y adhèrent, avec sans doute pilotage scientifique distinct pour légitimer les décisions (cf éligibilité des méthodes).

L'ancrage dans l'action européenne et internationale est en cours d'investigation. Les premiers contacts (OCDE, CEN, ECVAM) ont été positifs, ces instances voyant dans l'initiative française un moyen d'accélérer et d'alléger les processus internationaux.

Des estimations de coût sont demandées sous deux hypothèses : utiliser les équipements existants des systèmes publics et privés français, financer les laboratoires qui participeraient à des essais, au moins partiellement. Sans surprise, l'aspect déterminant pour le coût de fonctionnement sera le nombre de méthodes candidates plausibles à une validation, c'est-à-dire assez matures pour entrer dans le processus et apportant de réelles informations supplémentaires par rapport à l'existant.

Présentation de la collaboration publique/privée – Patrick LEVY (MEDEF)

Dans le cadre du groupe travail chargé d'élaborer le projet de Stratégie Nationale sur les Perturbateurs Endocriniens, les pouvoirs publics ont demandé à l'INERIS, au MEDEF et à l'UIC de réfléchir à une collaboration public-privé sous la forme d'une plateforme de prévalidation d'essais contribuant à identifier les PE avérés.

A ce jour, l'ensemble des parties prenantes reconnaît l'intérêt de la stratégie d'essai proposée par l'OCDE. Cependant, celle-ci reste lacunaire sur certains points et à valider sur un nombre plus important de substances ; de plus la valeur prédictive des essais de screening reste à évaluer.

En d'autres termes, celle-ci demeure encore un cadre « conceptuel » difficile à mettre en œuvre pour les entreprises qui souhaiteraient s'engager dans des démarches d'évaluation de leur portefeuille produits et, il faudra sans doute attendre plusieurs années pour que ce cadre méthodologique devienne totalement opérationnel...

Dans ce contexte, une forme de pré-validation pourrait constituer une étape en amont d'une reconnaissance européenne (ECVAM) et/ou internationale (OCDE) et pourrait faciliter le processus d'accréditation de méthodes.

En attendant l'arrivée de méthodes accréditées, l'industrie estime qu'il est préférable d'avoir recours à une validation simplifiée (pré-validation) plutôt que de ne rien faire ou bien de laisser se développer des méthodes à l'écart de toute approche « qualité » avec tous les problèmes de faux positifs ou négatifs et de reproductibilité associés. La prévalidation pourrait ainsi constituer une forme de confirmation de l'intérêt d'un essai par un jugement collégialement indépendant avec une validation ultérieure plus formelle par l'OCDE et/ou l'ECVAM.

Le MEDEF considère que plusieurs prérequis doivent être satisfaits pour permettre aux entreprises et / ou aux fédérations professionnelles de s'engager plus en avant dans ce projet. Parmi les éléments importants figurent les points suivants :

La nécessité d'une dimension d'européenne et internationale : la plateforme doit d'emblée fonctionner en interface avec les réseaux ou plateformes européens, en particulier « l'Endocrine Disruptor Expert Group » mis en place par l'ECHA. Elle doit également tisser des liens forts avec l'OCDE et l'ECVAM. De plus, il paraît pertinent de se rapprocher de l'US EPA (Endocrine Disruptors Screening Program, EDSP) ainsi que de la FDA et du NIEHS dont les travaux visent à approfondir et accélérer les programmes de screening prédictif et la validation de la stratégie OCDE. Une plateforme franco-française n'aurait pas de sens en regard des processus d'accréditation européens et internationaux,

La gouvernance de la plateforme est fondamentale, et, au-delà de la plateforme la question de la collaboration public-privé nécessite de travailler d'un cadre assaini et sécurisé afin d'éviter toute remise en cause ultérieure. L'ouverture à l'ensemble des parties prenantes est jugée nécessaire par les entreprises. Cependant leur positionnement doit être clarifié notamment dans l'hypothèse d'un financement de l'industrie,

Les questions de gestion des informations confidentielles et de propriété intellectuelle doivent être approfondies,

La collaboration public – privé implique un partage équitable des ressources, financement et livrables de la plateforme,

Enfin, la structuration de la plateforme et la mise en place d'un réseau de laboratoires nationaux devrait faire l'objet d'une stratégie « industrielle ».

A ce stade, le projet est au stade de l'étude de faisabilité. L'adoption de la SNPE portant les positions des autorités nationales n'a pas été perçue par les entreprises comme un signal positif dans le contexte de cette réflexion, même si l'avis du CNTE prend en compte l'avis des acteurs économiques.

Il a déjà été montré par le passé que la collaboration entre public et privé pouvait fonctionner (domaines cosmétiques et chimiques). Concernant les PE, il est désormais nécessaire d'assainir ce partenariat. Le SNPE venant d'être adopté, le MEDEF tient à travailler dans ce sens.

Etat d'avancement des travaux sur les tests perturbateurs endocriniens à l'OCDE et perspectives d'évolutions – Anne GOURMELON (OCDE)

Les objectifs de la mise en place de Lignes Directrices OCDE sont multiples : sécurité chimiques, protection de la santé humaine et de l'environnement, harmonisation des méthodes d'essai au sein de l'OCDE. **Le but final est de parvenir à une acceptation mutuelle des données et des réglementations acceptées dans l'ensemble des Etats membres.**

Depuis 1997, l'OCDE œuvre pour le développement de nouvelles Lignes directrices et pour la révision des Lignes directrices existantes afin de prendre en compte les effets mesurables des substances ayant une action perturbatrice sur les systèmes endocriniens humains et animaux (faune). A ce jour, une dizaine de Lignes directrices ont été adoptées à cet effet. D'autres Lignes directrices potentielles sont encore au stade de la validation ou du développement. Un cadre conceptuel organisant ces Lignes directrices par niveau d'information fournie (sur les mécanismes d'action et sur les effets indésirables) et par niveau de complexité biologique (*in vitro* versus *in vivo*). A été élaboré et récemment mis à jour. Un document guide a été développé pour aider ceux qui évaluent les résultats de tests réglementaires à tirer mieux profit des informations générées par les essais au vu des autres informations disponibles. Tout ceci dans le but d'augmenter la ligne d'évidence qu'une substance possède ou ne possède pas d'action perturbatrice sur le système endocrinien, et le cas échéant de choisir le test le plus approprié pour augmenter l'évidence si nécessaire.

Entre 1997 et 1998, les lignes directrices pour la détection des PE ont été établies via un groupe consultatif (EDTA AG) et des groupes de gestion de l'évaluation des méthodes d'essai. Ces lignes directrices visent à s'assurer de la pertinence et la fiabilité des méthodes d'essais ; elles fixent également un cadre dans lequel réaliser ces essais. En 2012, un document guide a été publié pour guider l'évaluation des données d'essais standardisées dans le cadre des PE.

A l'heure actuelle, les lignes directrices OCDE regroupent plus de 100 tests. Néanmoins, certaines lacunes restent encore à combler, notamment :

- L'inexistence d'un test *in vitro* standard pour étudier les perturbations de l'axe thyroïdien, seuls des tests *in vivo* existent ;
- Les incertitudes concernant la capacité prédictive des essais *in vivo* (probabilité de faux-positifs et faux-négatifs) ;
- La non-prise en compte de certains autres axes hormonaux ;
- Le problème posé par les effets temporels (temps de latence important entre exposition et premiers symptômes).

La normalisation des tests sur des perturbateurs endocriniens – Sébastien LOUIS-ROSE (AFNOR)

La normalisation est une démarche volontaire pour la rédaction d'un document de référence afin de définir et caractériser des règles volontaires. Moins de 1 % de ces normes sont d'application obligatoire. La commission AFNOR/T95E « Ecotoxicologie » est en charge des normes pour l'évaluation de l'impact des polluants sur les milieux marins et terrestres à l'aide d'organismes biologiques ; les tests *in vitro* et *in vivo* de détection des PE en font partie. Elle regroupe les parties prenantes du domaine (ministère, chercheurs, laboratoires, bureaux d'étude, organismes publics,

industriels) dans l'objectif d'établir par consensus un document de référence pour un sujet donné. L'enjeu du programme de normalisation est de valoriser et de diffuser, sur le marché économique, les travaux principalement issus du monde de la recherche, afin de mettre à disposition un corpus de normes basées sur des méthodes validées, compatibles avec les prescriptions applicables, partagées et acceptées par le plus grand nombre, et dont pourront s'emparer administrations, collectivités locales, industriels, associations et professionnels de l'environnement.

Trois projets de normalisation internationale sont actuellement en cours : deux tests YES (Yeast Estrogen Screen), utilisant deux espèces différentes, et un test de détection de perturbation oestrogénique à partir de lignées cellulaires bioluminescentes. Ces normes devraient être établies d'ici 2016/2017.

Au niveau français, les tests *in vivo* de détection de perturbation thyroïdienne et oestrogénique, développés par la société Watchfrog, sont également en cours de validation normative. Ce processus de normalisation, initié en 2013, devrait aboutir d'ici 2015.

L'établissement de normes a de nombreux intérêts, en particulier pour soutenir la réglementation, développer les marchés et effectuer des transferts de technologie.

Quelle recherche pour les perturbateurs endocriniens ? – Marion GUST (MEDDE)

La recherche française sur les perturbateurs endocriniens (PE) mobilise de nombreuses disciplines et de nombreux établissements de recherche.

Elle a été soutenue jusqu'à présent dans le cadre de plusieurs appels d'offres plus ou moins ciblés. Le seul programme de recherche spécifiquement dédié à la recherche sur les PE est le Programme National de Recherche sur les Perturbateurs Endocriniens (PNRPE), piloté par le Ministère est chargé de l'Ecologie. Ce programme, en appui au politique publique, existe depuis près de 10 ans et a permis de financer une quarantaine de projets pour 5 millions d'euros. Il s'appuie sur un comité d'orientation qui permet de définir les orientations stratégiques du programme et d'identifier les besoins des parties prenantes en termes de recherche, de valorisation et d'animation. Le conseil scientifique traduit ces orientations en thèmes de recherche, élabore le texte des APR et évalue les réponses et les résultats des projets. Une conférence internationale s'est tenue en décembre 2012 avec pour objectif la valorisation des projets du PNRPE mais aussi d'autres programmes en particulier celui de l'ANSES.

Outre ce programme spécifique, le Programme National de Recherche en Environnement, Santé et Travail (PNREST), piloté par l'ANSES, finance également des projets nationaux sur les PE. L'Agence Nationale de la Recherche (ANR), soutien de manière non spécifique la recherche sur les PE. Celle-ci se fait également au niveau européen et international.

Le PNRPE constitue un moyen de structurer la recherche en France. D'autres démarches ont également contribué à renforcer la capacité de la recherche française sur ce sujet : expertise collective de l'INSERM, réseaux ANTIOPEs, de plateformes de l'INERIS...

Il est intéressant de dresser un panorama de ces travaux.

Session 3 : Point de vue des filières industrielles

Comment évaluer la sécurité d'un produit destiné aux femmes enceintes ? Expérience d'une évaluatrice de la sécurité des produits cosmétiques – Corinne BENOLIEL (SCIENTIS)

Les produits cosmétiques sont des xénobiotiques destinés à rester sur les couches superficielles d'un être humain (peau, dents, muqueuse buccale). Depuis 2009 (en vigueur depuis mi-2013), les tests d'innocuité sur animaux sont strictement interdits. Se pose alors le problème de l'évaluation de la sécurité de ces produits, notamment pour les populations sensibles telles les femmes enceintes ou les jeunes enfants.

Actuellement, **le nombre de produits cosmétiques contenant des PE est évalué à près de 40 %**. Pour prendre en compte cette donnée, la réglementation européenne sera revue au plus tard début 2015. L'IFRA (International Fragrance Association) demande l'élaboration d'une réglementation basée sur le risque, non plus le danger comme cela est fait actuellement.

Des recherches doivent être conduites afin de calculer de façon fiable des marges de sécurité pour chaque produit cosmétique, en prenant en compte l'usage pour lequel il est destiné. Pour cela, des données de pénétration sont nécessaires (nécessité de mettre en évidence qu'il n'y a pas de passage sanguin) ; il faut également prendre en compte l'hétérogénéité que peut présenter la peau (e.g. vergetures chez les femmes enceintes).

La sécurité des produits devrait être **réévaluée en continu, selon les nouvelles données scientifiques disponibles**.

Table ronde

Bruno TISSERAND (VEOLIA) : Le problème principal est celui de la maîtrise des risques, essentielle pour parvenir à une maîtrise de la qualité de l'eau. **Les essais biologiques *in vitro* et *in vivo* sont porteurs d'informations, et doivent permettre de comparer les effets de différentes molécules ou mélanges**. Ils doivent être utilisés afin de dégager des objectifs prioritaires concernant les PE. La plateforme pourrait intervenir pour aider ces études d'impacts, que ce soit dans le domaine cosmétique, chimique ou agricole. Son rôle devrait également être éducatif, afin de guider les comportements individuels.

La stratégie de lutte contre les PE doit être organisée au niveau européen, voire à l'international. Le risque acceptable concernant les eaux usées traitées reste à déterminer ; l'OCDE pourrait aider à parvenir à un compromis.

Denis REQUIER (Polepharma) : **Les laboratoires pharmaceutiques sont dans l'expectative de listes de produits suspectés d'être des PE**. Même les industriels produisant des génériques, dont les molécules actives sont connues depuis bien longtemps, ne parviennent pas à avoir une vision pérenne de leur activité. Ces laboratoires sont actuellement dans l'attente de tests fiables et normés afin d'évaluer la sûreté de leurs produits.

Patrick LEVY (UIC – Union des Industries Chimiques) : La chimie représente en France 156 000 emplois et est à l'origine de 90 milliards d'euros de chiffre d'affaire ; 90 % des entreprises de ce secteur sont des PME. Ces industriels expriment aujourd'hui leurs difficultés à dégager une vision claire quant aux PE : une approche cohérente et partagée entre les différentes réglementations devient absolument nécessaire. Ce cadre de cohérence devrait également intégrer des spécificités

réglementaires pour les différents marchés au niveau européen. Les catégories CMR ne semblent pas adaptées au cas des PE : **une seule catégorie devrait être prise en compte, celle des PE avérés.** L'industrie chimique recommande donc une approche au cas par cas, et insiste sur la nécessité d'une réglementation pérenne et efficace.

Michel LOUBRY (PlasticsEurope) : Une réglementation claire, précise et facile à appliquer devient absolument nécessaire. Aujourd'hui, les industriels se trouvent face au problème de l'application d'un texte déjà adopté (l'interdiction du BPA dans tous les contenants alimentaires, applicable début 2015), sans qu'aucune ligne directrice n'indique le moyen d'en trouver un substitut. En effet, sans BPA, la fabrication de polycarbonate et de résine époxy devient impossible. Les industriels sont désormais obligés de travailler dans l'urgence à la fabrication de nouveaux plastiques (polypropylènes). Cette interdiction est loin d'affecter uniquement les industries françaises, puisque près de 50 % des conserves sont fabriquées à l'étranger. Une panique se fait actuellement sentir chez les agroalimentaires et les distributeurs, car **il n'existe pas de produits de substitution à tous les plastiques contenant du BPA.** Il est désormais de la responsabilité des scientifiques de ne pas être catastrophistes et de travailler consciencieusement, à des concentrations comparables aux doses d'exposition et doses journalières admissibles.

Michel URTIZBEREA (UIPP – Union des Industries de la Protection des Plantes) : La législation sur les produits phytosanitaires prévoit que, s'il est prouvé qu'une substance est un PE avéré, celle-ci devra être immédiatement exclue. De telles interdictions ont de forts impacts sur les industriels, d'autant plus qu'ils n'ont aucune visibilité quant aux molécules suspectées. Selon eux, il est nécessaire d'évaluer les expositions des personnes sensibles, ainsi que les voies d'exposition afin d'établir des listes de molécules à substituer prioritairement. Il n'est en aucun cas urgent d'exclure des molécules qui n'entrent pas en contact avec les populations sensibles. Pour remplacer les molécules interdites, les industriels veulent adopter une attitude responsable, et ainsi investir dans des produits de substitution. Néanmoins, l'UE fait actuellement face à une fuite des investissements vers l'Asie et les Etats-Unis où la législation est moins restrictive.

Adama TRAORE (LVMH) : La définition même des PE pose problème, ainsi que le(s) organisme(s) vivants par rapport auxquels ils sont définis. De même, les mécanismes d'action de ces molécules sont encore bien souvent inconnus. LVMH souligne la difficulté à innover alors que les tests sur animaux sont désormais interdits en Europe et qu'il n'existe pas toujours de tests de substitution validés par la réglementation. Ces difficultés ont eu pour conséquence de stopper toute innovation cosmétique en Europe : toute la recherche dans ce domaine est désormais externalisée. **Les produits innovants actuellement mis sur le marché le sont uniquement grâce aux tests sur animaux pratiqués avant la mise en application de l'interdiction.**

Session 4 : Quelles propositions pour fédérer les acteurs et construire le futur ?

Table ronde

Le problème des PE est le plus souvent abordé à travers la question du danger qu'il présente. Cette approche doit être complétée par l'évaluation **sur les risques qu'ils font courir à l'environnement et aux populations humaines (risque = danger*exposition)** (Philippe HUBERT, INERIS).

Aujourd'hui, de nombreuses PME développent de nouveaux tests pour évaluer le caractère PE de substances chimiques. Une piste proposée a été que ces tests puissent être validés par les CRO (Contract Research Organization), si telle était la volonté des industriels (Danielle LANDO, Adebiotech).

- ➔ Il ne semble pas réellement nécessaire de refaire valider des tests par une plateforme ou des CRO. Il existe déjà actuellement un réel soutien des instituts publics aux PME pour le développement de tests. De plus, les PME sont d'ores et déjà capables d'assumer le développement et la validation des tests pour les PE. La France, et l'UE plus généralement, doit faire confiance à ses PME. Watchfrog, petite entreprise proposant des tests d'effet, rapides, en cours de normalisation et avec un accompagnement des industriels n'est qu'un exemple parmi d'autres de la réussite potentielle de nos PME (Gregory LEMKINE, Watchfrog).
- ➔ A contrario, pour qu'un test soit accepté, il doit être utilisable par tous, et dans ce cas, la charge de la validation doit trouver un mode de financement plus collaboratif. C'est au producteur de prouver l'innocuité de ses activités, et donc à lui d'en supporter la charge, et non à ses fournisseurs de tests (J. PACHOT, Oroxcell)

Dans quel cadre comptez-vous continuer ? Quelle structure pour avancer ? (Robert GARDETTE, MENESR)

- ➔ La **plateforme de validation** est une piste, mais ne doit pas être considérée comme la réponse absolue à tous les problèmes posés par les PE. Il s'agit notamment **d'un lieu d'échanges entre les différents acteurs des PE** (Philippe HUBERT, INERIS).
- ➔ **La plateforme sera un soutien pour que les PME** puissent aller plus loin que la simple validation de leurs tests. Néanmoins, cet objectif n'est pas si simple à réaliser, à cause des problèmes d'équité qui risquent de se poser entre PME et grands groupes industriels. Ces derniers pourraient ainsi externaliser certains services, tandis qu'une PME pourrait ne pas être capable de se les payer, alors qu'elle ne dispose pas des compétences en interne pour se développer commercialement (Philippe HUBERT, INERIS).

Le manque d'approches physiologiques et de tests *ex vivo* a été souligné (Stéphan LEHUEDE, Kallistem).

- ➔ La solution pour l'évaluation des PE se trouve à l'OCDE. Les lignes directrices OCDE sont à ce jour la définition la plus aboutie pour l'évaluation des PE. (Gregory LEMKINE, Watchfrog).

Est-il envisageable de créer **un groupe de travail pour avancer ensemble** ? (Danielle LANDO)

- ➔ Oui cependant un groupe de travail doit rassembler les différents acteurs d'un marché.

Par exemple dans le domaine de l'eau, l'évaluation des PE est un sujet de stratégie industrielle et de politique de l'eau. La question est d'éliminer les PE en amont à la source ou bien de les traiter à la STEP. La stratégie amont, choisie par la France et la stratégie aval, choisie par la Suisse, diffèrent par la question économique de savoir qui paie pour l'élimination des PE (B. TISSERAND, Veolia) ?

Les PE ne doivent pas être considérés comme une contrainte, mais une opportunité pour des avancées technologiques. Même si actuellement la réglementation n'est pas contraignante, certains industriels ont décidé d'être proactifs et d'agir avant la mise en place de règles strictes. Ceci permet aux industriels d'acquérir un avantage compétitif sur un marché (Gregory LEMKINE, Watchfrog).

Ces avancées peuvent également avoir lieu du fait de pressions financières : certains hôpitaux cherchent ainsi à éliminer les phtalates de leurs dispositifs médicaux, à cause des surtaxes mises en place par les assurances (intervenant dans la salle).

L'industrie cosmétique a aujourd'hui beaucoup de difficultés à faire face aux interdictions de tests sur les animaux. De plus, la demande pour des produits naturels augmente énormément. **Mais les extraits végétaux contiennent bien souvent des phyto-oestrogènes**, et investir sur de telles molécules sans pouvoir estimer leur potentiel PE de façon précoce n'est pas envisageable. **La tendance actuelle est donc de revenir vers des molécules synthétiques**, dont le potentiel PE est moins élevé (Nora MOUATASSIM, SEPPIC).

Aux Etats-Unis, l'EPA oriente les industriels vers les mêmes tests d'évaluation de PE, non pas pour pallier aux problèmes sanitaires qu'ils posent, mais pour leur faire gagner du temps et économiser de l'argent par la suite (Philippe HUBERT, INERIS).

WSTF (ONG) : L'augmentation de l'incidence des cancers du sein a été constatée dans les pays « riches », mais également dans des pays en développement. Leur exposition aux PE a lieu notamment à travers les déchets des pays du Nord qui y sont envoyés pour traitement. Quelles stratégies de traitement sont envisagées pour traiter ces déchets dans les pays les ayant produits, avec des filières adaptées ?

En conclusion, ce colloque a mis en évidence la complémentarité des approches (in-silico, in-vitro, ex-vivo) qu'il faut viser afin d'obtenir une **vision intégrative et systémique du problème**. Il sera important à l'avenir **de susciter des collaborations** entre PME innovantes et recherche académique et industriels pour faire émerger des solutions nouvelles. Cet objectif pourra être traité dans une nouvelle édition de ce colloque...