

# Réglementation des substances chimiques : science et décision, lenteur et confusion

Par Laurence HUC

Directrice de recherche à l'INRAE

Et Robert BAROUKI

Directeur de recherche Inserm, Unité 1124 Toxicité environnementale, cibles thérapeutiques, signalisation cellulaire et biomarqueurs (Inserm/Université de Paris)

Coordinateur du programme européen HERA (Health Environment Research Agenda for Europe)

Dans les relations riches et complexes existant entre science, société et décision publique, la réglementation des substances chimiques tient une place tout à fait éminente.

À travers les exemples de la cancérogénicité des substances chimiques, de la perturbation endocrinienne et du concept d'exposome, nous discuterons dans cet article de la mécanique de la relation entre science et réglementation, en observant que le délai entre l'acquisition des connaissances scientifiques et leur prise en compte dans la réglementation semble très long.

L'authorisation des substances chimiques est soumise depuis des décennies au dépôt d'un dossier réglementaire fourni par la firme. Il contient un ensemble d'informations sur l'intérêt de l'usage de la molécule chimique, mais également un certain nombre de données prouvant qu'elle ne présente pas d'effets délétères pour les personnes utilisatrices, consommatrices, et les différentes espèces de la faune sauvage. Les données fournies sont issues de tests réalisés selon des normes précises établies par des experts internationaux et doivent répondre à une liste de critères consignés dans les lignes directrices de l'OCDE. Depuis 2008, la classification des substances cancérogènes, mutagènes et reprotoxiques (CMR) (ECHA 2017) repose sur des critères stricts : les substances ayant des propriétés cancérogènes, mutagènes et/ou reprotoxiques ne sont pas autorisées sur le marché ou doivent être retirées. Ainsi, une évaluation particulière, portée au niveau européen par l'ECHA (Agence européenne des substances chimiques), implique la conduite de tests pour démontrer que les substances ne sont pas CMR.

On ne peut donc que se féliciter de la prise en compte par la réglementation des données scientifiques, en particulier dans certains domaines précis. Ce fut une réelle avancée au cours de la deuxième moitié du XX<sup>e</sup> siècle. En revanche, le délai entre l'acquisition des connaissances scientifiques et leur prise en compte dans la réglementation semble très long. Même si l'Europe est le continent le plus avancé dans ce domaine, la relation entre science et décision, si elle est

bien réelle, demeure problématique en ce qui concerne ses délais et son étendue. Un autre aspect critique est la manière dont on peut prendre en compte le poids des preuves et le traduire de manière pratique dans les décisions réglementaires. En nous appuyant sur les exemples de la cancérogénicité des substances chimiques, la perturbation endocrinienne et le concept d'exposome, nous discutons ici de la mécanique de la relation entre science et réglementation.

## La cancérogénicité des substances chimiques

Le rôle des progrès scientifiques dans la réglementation est parfaitement illustré par les tests de génotoxicité (altération du matériel génétique susceptible de conduire à des mutations de l'ADN et, potentiellement, à un processus de cancérogenèse). Ces derniers ont beaucoup profité des connaissances accumulées en biologie moléculaire sur la stabilité de notre matériel génétique, l'ADN et les mécanismes de réparation des dommages créés par l'environnement. Il s'agit là d'un bel exemple de transfert de savoirs vers la réglementation, et donc la décision publique. La génotoxicité est alors devenue une norme de cancérogenèse dans la sphère réglementaire, conduisant probablement à tort à restreindre l'essentiel de la cancérogenèse à ce seul aspect des mutations produites à la suite de l'altération de la séquence de l'ADN. Or, depuis quelques dizaines d'années, la recherche scientifique a mis en évidence toute une série de mécanismes de cancérogenèse non liés à

la génotoxicité. Cela est merveilleusement illustré par des revues réalisées par Weinberg et Hanahan depuis l'an 2000, décrivant ce que l'on appelle les caractéristiques des cancers (*hallmarks of cancer*) (Hanahan et Weinberg, 2000 ; 2011). Ces caractéristiques recouvrent des mécanismes biologiques multiples, comme la capacité des cellules à migrer, l'inflammation, les modifications métaboliques, en plus des phénomènes génotoxiques. En réalité, dans les tests de cancérogénicité de longue durée chez l'animal, les critères examinés sont l'apparition de tumeurs et le caractère génotoxique. Les autres mécanismes ne sont pas recherchés, parmi lesquels figure la dérégulation du métabolisme énergétique. La cellule cancéreuse change en effet sa façon de produire de l'énergie, ce qui lui permet de survivre dans des conditions extrêmes correspondant à un faible approvisionnement en oxygène et en glucose (Warburg). Or, de nombreuses substances chimiques sont capables de modifier le métabolisme énergétique et de favoriser ainsi la cancérogenèse (Robey *et al.*, 2015 ; Duarte-Hospital *et al.*, 2019).

Au-delà de l'insuffisance du nombre des tests réglementaires et de la faible couverture des mécanismes biologiques, il peut y avoir des controverses, même lorsque ces tests sont bien présents. Ainsi, pour citer un exemple parlant, la cancérogénicité du glyphosate fait grandement débat autour de sa capacité à induire des tumeurs chez les rongeurs et à être génotoxique. Le Centre international de recherche sur le cancer (le CIRC), qui est une instance internationale placée sous l'égide de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), considère, sur la base d'études scientifiques, que le glyphosate est un cancérigène probable pour l'humain, le classant 2A en 2015 (Guyton *et al.*, 2015). Cet avis n'a pas été suivi par les agences réglementaires qui ont la charge de délivrer les autorisations de mise sur le marché des pesticides, et encore très récemment par l'EFSA (Agence européenne de sécurité alimentaire) (EFSA, report 2016). La question de la cancérogénicité et de la génotoxicité du glyphosate fait rage, puisque sa classification comme CMR entraînerait son retrait du marché.

## Le cas des perturbateurs endocriniens (PE)

La notion de perturbation endocrinienne s'est développée progressivement à la fin du XX<sup>e</sup> siècle. Elle est la conjonction d'observations faites dans la nature, notamment sur des troubles de la reproduction chez des animaux terrestres et aquatiques exposés à des polluants chimiques, de quelques observations chez l'humain et de travaux expérimentaux de laboratoire (Darbre, 2019 ; Bergman Åke *et al.*, 2013 ; Colborn *et al.*, 1996). En 1991, Theo Colborn a réuni à Wingspread des scientifiques de différentes disciplines liées à cette thématique : la notion de perturbation endocrinienne y a été élaborée. Au tout début des années 2000, l'OMS a proposé une définition de la perturbation endocrinienne, laquelle réunit trois critères : l'interférence avec la quantité ou l'activité des hormones, un effet toxique net (cancer, maladie métabolique, neurologique, rénale, etc.) et une relation causale entre l'effet endocri-

nien et l'impact toxique. Étant donné la difficulté à remplir cette troisième condition, la notion de perturbateur endocrinien suspecté a été développée quand tous les critères n'étaient pas réunis. La Commission européenne a mis environ quinze ans pour proposer *in fine* la même définition. Beaucoup a été dit et écrit sur les raisons de ce retard, notamment sur la nécessité d'avoir une étude de l'« impact » que pourrait avoir cette définition. Ce dernier argument est choquant pour tout scientifique, puisqu'une définition technique ne peut pas dépendre d'un éventuel impact économique. Toujours est-il, qu'après un retard considérable, le caractère de perturbateur endocrinien est bien perçu aujourd'hui comme préoccupant au niveau de l'Union européenne.

Pour que la gestion du risque chimique lié aux perturbateurs endocriniens soit réellement efficace, il est important que l'on ne s'intéresse pas uniquement aux PE avérés, à savoir ceux qui remplissent tous les critères énoncés dans la définition. En effet, un des critères, qui est celui du lien de causalité entre la perturbation des hormones et l'effet toxique, est particulièrement difficile à remplir : en effet, les effets toxiques n'apparaissent souvent que longtemps après l'exposition, rendant le lien causal difficile à documenter. Par ailleurs, nous manquons souvent d'une évaluation fiable de l'exposition. Il est donc impératif, pour une bonne gestion, de pouvoir s'intéresser à des substances qui seraient des PE suspectés ou présumés, donc avec des niveaux de preuve inférieurs à ceux des PE avérés. C'est d'ailleurs ce que font certaines agences internationales, notamment européennes et américaines, pour classer les substances cancérigènes ; il serait cohérent de garder la même logique pour les PE, ce qui permettrait de couvrir un nombre de substances nettement plus large, d'adapter la réglementation au niveau de preuve, de mieux orienter la recherche et de mieux protéger la population.

Une des leçons que l'analyse de la perturbation endocrinienne nous fournit est que les premières alertes ne sont pas issues des tests réglementaires réalisés selon des normes précises, mais plutôt d'études scientifiques réalisées dans le milieu académique, qu'il s'intéresse aux écosystèmes ou à la santé humaine. C'est une leçon qui doit inciter à faire évoluer les tests réglementaires, mais la mise à jour de ces derniers est particulièrement lente et ardue. Cette difficulté décourage les scientifiques qui hésitent à passer un temps considérable pour faire valider un test.

## L'exposome et les effets cocktail

L'exposome correspond à l'ensemble des expositions qu'un individu (ou un écosystème) peut subir tout au long de sa vie (Wild, 2005). Il est le complément du génome. Ces expositions peuvent être de natures très différentes : chimique, physique, biologique ou psycho-sociale. Dans le domaine des substances chimiques, l'exposome recouvre une logique conduisant à s'intéresser à un ensemble de substances plutôt qu'à une seule. On parle alors de l'effet de mélanges de substances ou d'effet cocktail (Drakvik *et al.*, 2020) ; d'ailleurs, l'intérêt pour les effets des mélanges date de bien avant la naissance du concept d'exposome.

Or, toute la réglementation est fondée sur le principe d'analyse et de décision par substance, voire par substances présentes dans un produit donné. Nous savons tous et toutes que nous sommes exposés quotidiennement à des milliers, voire à des dizaines de milliers de substances ; or, la réglementation s'obstine à les considérer les unes indépendamment des autres. Il y a donc un risque de sous-évaluer la nocivité d'une exposition combinée si les effets des substances sont synergiques ou additifs. Il existe ainsi une base scientifique pour mieux prendre en compte les impacts possibles des mélanges de substances.

Curieusement, cette question, qui n'est pas nouvelle, avait reçu une réponse réglementaire dans le passé. En effet, dans le cas des dioxines, des furanes et de certains PCB (polychlorobiphényles), qui ont un mode d'action biologique et toxique identique, il est recommandé d'additionner les doses des différents congénères en tenant compte du potentiel toxique de chacun (multiplication de la dose de chaque congénère par un facteur de correction, avant l'addition des doses équivalentes). Cela est fait depuis plus de trente ans, et il est très étonnant que cette démarche n'ait pas été étendue à d'autres groupes de substances toxiques. À présent, les agences sanitaires européennes tentent d'appliquer une démarche similaire dans le cas des phtalates et de certains pesticides. Même si le cas des dioxines est scientifiquement plus solide que celui d'autres groupes de substances, il n'est pas interdit de penser que l'application de cette démarche pour les dioxines a été facilitée par le fait que ces dernières sont des produits de combustion et non des substances synthétisées dans un but commercial. Malgré tout, l'importance du délai entre la prise en compte de l'effet cocktail pour les dioxines et le début d'une prise en compte pour d'autres substances est difficilement justifiable et plaide pour une accélération du transfert des données scientifiques vers le champ réglementaire.

L'exposome ne se limite pas aux substances chimiques. Il recouvre les stress physiques, biologiques et psychosociaux. La prise en compte des interactions possibles entre différents types de stress est un sujet difficile à traiter en matière de réglementation. Ces interactions existent bien pourtant ; ainsi des substances chimiques, en interagissant avec les réactions immunitaires, pourraient aggraver une infection ou modifier la réponse à la vaccination (Wu *et al.*, 2020). Par ces temps de pandémie, ce sont des sujets assez critiques. De même, il existe des données montrant que les stress psycho-sociaux peuvent augmenter les risques de l'exposition à des substances toxiques et générer un impact plus néfaste de celles-ci. Le milieu du travail est un écosystème particulier, où plusieurs types de stress peuvent co-exister. Enfin, les populations vulnérables cumulent un ensemble de stress liés à la pauvreté : habitat dégradé, pollution, mauvaise alimentation, stress lié à l'emploi précaire. Tout cela concourt à un cumul de risques et à de profondes inégalités sociales en matière de santé environnementale (Fassin, 2020). La manière dont les agences réglementaires pourront prendre en compte ces interactions et, par voie de conséquence, améliorer la protection des populations vulnérables, est un sujet im-

portant pour les années à venir. Il est aussi en lien avec d'autres sources de vulnérabilité (période foétale, enfance, personnes âgées). Faut-il alors adopter des règles générales tout en étant sûr qu'elles protègent les plus vulnérables ou est-il opportun d'adopter des règles spécifiques pour chaque catégorie de population ?

## Accélérer la prise en compte des avancées de la science dans la décision

Cet objectif est poursuivi depuis longtemps et, comme nous venons de le montrer *supra*, il n'est pas encore complètement atteint. Les quelques règles que nous pouvons proposer sont les suivantes :

- Clarifier les critères scientifiques à la base des décisions, sans interférence avec d'autres motivations. Par exemple, l'élaboration d'une définition technique ne doit pas dépendre d'autres critères que ce que la science induit.
- Amplifier l'utilisation du poids des preuves accompagnant les analyses scientifiques et en tenir compte dans les classifications des substances chimiques. Cela est déjà pratiqué, mais comme nous l'avons vu pour les PE, l'application de cette règle est parfois considérablement retardée.
- Prendre en compte l'ensemble des preuves produites dans les différents champs disciplinaires : la santé humaine est étroitement liée à la santé des écosystèmes. Comme cela a été le cas dans les années 1990 pour les PE, la production de savoirs interdisciplinaires permet de répondre aux enjeux globaux liés à la santé planétaire.
- Améliorer la justification et la transparence des motivations des décisions, quelles qu'elles soient. Il est tout à fait possible que des décisions s'appuient sur des arguments scientifiques, mais aussi sur des arguments sociaux et économiques. Il n'est pas juste de « forcer » les arguments scientifiques, lorsque les véritables motivations sont ailleurs. La transparence dans les motivations des décisions est nécessaire.
- Faciliter la validation de méthodes scientifiques pour qu'elles puissent être utilisées dans le champ réglementaire. La pertinence scientifique, toxicologique et médicale doit être l'argument principal pour un passage dans le champ réglementaire d'une méthode robuste. Personne ne nie l'importance de la rigueur, mais la protection des personnes et de l'environnement justifie une accélération des procédures.
- Prendre en compte les alertes des sociétés savantes, même si celles-ci n'ont aucun rôle dans la réglementation. L'histoire récente montre que les décisions auraient été plus rapides si les messages des sociétés savantes avaient été pris en compte.
- Se rappeler que le principe de précaution est un principe de décision fondé sur la science la plus sophistiquée, puisqu'il est proposé dans des situations d'incertitude, et qu'il doit pouvoir évaluer le poids et les implications de ces incertitudes. Ce principe n'est ni un principe de frilosité qui serait contraire à l'innovation, ni un principe d'interférence médiatique dans la gestion des risques. C'est un

principe qui doit s'appuyer sur les données scientifiques les plus actuelles pour faciliter les décisions publiques sur des sujets complexes, en mettant au cœur de ces décisions la protection de la santé publique et de la biodiversité.

## Bibliographie

- BERGMAN Åke, HEINDEL Jerrold J., KASTEN Tim, KIDD Karen A., JOBLING Susan, NEIRA Maria, ZOELLER R. Thomas *et al.* (2013), "The Impact of Endocrine Disruption: A Consensus Statement on the State of the Science", *Environmental Health Perspectives* 121 (4): a104-6, <https://doi.org/10.1289/ehp.1205448>
- COLBORN Theo, DUMANOSKI Dianne, PETERSON MYERS John & MURDEN Margaret (1996), *Our stolen future: are we threatening our fertility, intelligence, and survival?: a scientific detective story*, New York, Dutton.
- DARBRE Philippa D. (2019), "The history of endocrine-disrupting chemicals", *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research*, Endocrine Disruptors, 7 august, pp. 26-33, <https://doi.org/10.1016/j.coemr.2019.06.007>
- DRAKVIK Elina, ALTENBURGER Rolf, AOKI Yasunobu, BACKHAUS Thomas, BAHADORI Tina, BAROUKI Robert, BRACK Werner *et al.* (2020), "Statement on advancing the assessment of chemical mixtures and their risks for human health and the environment", *Environment International* 134, january: 105267, <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105267>
- DUARTE-HOSPITAL Carolina, HUC Laurence, BORTOLI Sylvie & COUMOUL Xavier (2019), "Xenobiotics and their impact on metabolic diseases", *Cahiers de nutrition et de diététique* 54 (5), pp. 286-293, <https://doi.org/10.1016/j.cnd.2019.07.002>
- ECHA (2017), "Guidance on the Application of the CLP Criteria-Guidance to Regulation (EC) No 1272/2008 on classification, labelling and packaging (CLP) of substances and mixtures", july, <https://echa.europa.eu/guidance-documents/guidance-on-clp>
- EFSA, report 2016, [https://ec.europa.eu/food/system/files/2021-06/pesticides\\_aas\\_agg\\_report\\_202106.pdf](https://ec.europa.eu/food/system/files/2021-06/pesticides_aas_agg_report_202106.pdf)
- FASSIN Didier (2020), « L'inégalité des vies », <https://www.college-de-france.fr/site/didier-fassin/inaugural-lecture-2020-01-16-18h00.htm>
- GUYTON Kathryn Z., LOOMIS Dana, GROSSE Yann, EL GHISSASSI Fatiha, BENBRAHIM-TALLAA Lamia, GUHA Neela, SCOCCIANTI Chiara, MATTOCK Heidi & STRAIF Kurt (2015), "Carcinogenicity of tetrachlorvinphos, parathion, malathion, diazinon, and glyphosate", *The Lancet Oncology* 16 (5), pp. 490-491, [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)70134-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70134-8)
- HANAHAN Douglas & WEINBERG Robert A. (2000), "The hallmarks of cancer", *Cell* 100 (1), pp. 57-70, [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)81683-9](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81683-9)
- HANAHAN Douglas & WEINBERG Robert A. (2011), "Hallmarks of cancer: the next generation", *Cell* 144 (5), pp. 646-674, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- BROOKS Robey R., WEISZ Judith, KUEMMERLE Nancy, SALZBER Anna C. G., BERG Arthur, BROWN Dustin G., KUBIK Laura *et al.* (2015), "Metabolic reprogramming and dysregulated metabolism: cause, consequence and/or enabler of environmental carcinogenesis?", *Carcinogenesis* 36 (Suppl 1): S203-31, <https://doi.org/10.1093/carcin/bgv037>
- WILD Christopher Paul (2005), "Complementing the genome with an 'exposome': the outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology", *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 14 (8), a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology, pp. 1847-1850, <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-05-0456>
- WU Qier, COUMOUL Xavier, GRANDJEAN Philippe, BAROUKI Robert & AUDOUZE Karine (2020), "Endocrine disrupting chemicals and Covid-19 relationships: A computational systems biology approach", *Environment International* 106232, october, <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106232>