



(ID Modèle = 454913)

Ineris - 203222 - 2719249 - v3.0

30/11/2021

Vers une meilleure prise en compte de la perturbation endocrine dans les Normes de Qualité Environnementale (NQE) - Phase III : propositions méthodologiques.

PRÉAMBULE

Ce rapport a été réalisé dans le cadre de la Convention de coopération -OFB.20.0254- relative au programme de travail 2020 « connaissance, compréhension et gestion des polluants et de leurs effets dans l'eau et les milieux aquatiques en appui à la mise en œuvre du plan national micropolluants » entre l'OFB et l'Ineris.

Le présent document a été réalisé au titre de la mission d'appui aux pouvoirs publics confiée à l'Ineris, en vertu des dispositions de l'article R131-36 du Code de l'environnement.

La responsabilité de l'Ineris ne peut pas être engagée, directement ou indirectement, du fait d'inexactitudes, d'omissions ou d'erreurs ou tous faits équivalents relatifs aux informations utilisées.

L'exactitude de ce document doit être appréciée en fonction des connaissances disponibles et objectives et, le cas échéant, de la réglementation en vigueur à la date d'établissement du document. Par conséquent, l'Ineris ne peut pas être tenu responsable en raison de l'évolution de ces éléments postérieurement à cette date. La mission ne comporte aucune obligation pour l'Ineris d'actualiser ce document après cette date.

Au vu de ses missions qui lui incombent, l'Ineris, n'est pas décideur. Les avis, recommandations, préconisations ou équivalents qui seraient proposés par l'Ineris dans le cadre des missions qui lui sont confiées, ont uniquement pour objectif de conseiller le décideur dans sa prise de décision. Par conséquent, la responsabilité de l'Ineris ne peut pas se substituer à celle du décideur qui est donc notamment seul responsable des interprétations qu'il pourrait réaliser sur la base de ce document. Tout destinataire du document utilisera les résultats qui y sont inclus intégralement ou sinon de manière objective. L'utilisation du document sous forme d'extraits ou de notes de synthèse s'effectuera également sous la seule et entière responsabilité de ce destinataire. Il en est de même pour toute autre modification qui y serait apportée. L'Ineris dégage également toute responsabilité pour chaque utilisation du document en dehors de l'objet de la mission.

Nom de la Direction en charge du rapport : Direction Milieux et Impacts sur le Vivant

Rédaction : JAMES Alice

Vérification : ANDRES SANDRINE; GREAUD LAURIANE

Approbation : Document approuvé le 30/11/2021 par MORIN ANNE

Correspondant OFB :

Liste des personnes ayant participé à l'étude : JAMES Alice, BOTHAMY Angélique, MIRNEJAD Peyam, ANDRES Sandrine

Les auteurs tiennent à exprimer leurs remerciements aux experts ayant commenté ce travail : tout particulièrement Olivier Perceval (OFB), Christophe Minier (Université Le Havre Normandie), Knud Ladegaard Pedersen (Danish EPA), ainsi que les experts de l'EQS Multilateral Meeting et d'autres experts, parmi lesquels, Dan Merckel (Scottish EPA), Dieter Schudoma et Gerd Maack (German Environment Agency, UBA), Lina Gunnarsson Kearney (Swedish Agency for Marine and Water Management, SWAM), Marion Junghans (Swiss Federal Institute of Aquatic Science and Technology, EAWAG), Els Smit et Zichao Dang (RIVM).

Table des matières

1	Introduction	7
2	Contexte, problématique et objectifs de l'étude	7
2.1	Les perturbateurs endocriniens (EDCs)	7
2.2	Identification et évaluation des EDCs dans la réglementation européenne	8
2.3	La Directive Cadre sur l'Eau (DCE) et les Normes de Qualité Environnementale (NQE, ou EQS) 10	
2.4	Les EDCs dans la DCE (dans le TGD EQS)	11
2.5	Problématique de la définition des seuils d'effets pour les EDCs	15
2.6	Travaux INERIS-OFB de 2018 à 2020	15
3	Critères et étapes pour la prise en considération des propriétés de perturbation endocrine dans la détermination des NQE (EQS)	17
3.1	Connaissances sur le potentiel ED de la substance	19
3.1.1	Types de données disponibles sur l'activité endocrine et le potentiel de perturbation endocrine de la substance.....	19
3.1.2	Vérification de la suffisance des données ED sur la base des sources précitées.....	22
3.2	Analyse et intégration des données EA et ED dans le jeu de données de toxicité pour la détermination de la NQE (EQS)	25
3.3	Impact potentiel des données EA et ED sur le facteur d'extrapolation pour la détermination de la NQE (EQS).....	26
4	Proposition d'une stratégie pour la prise en considération des propriétés de perturbation endocrine dans la détermination des NQE (EQS)	27
5	Discussion et limites de la proposition	30
6	Recommandations relatives à une amélioration du TGD EQS	30
7	Conclusions et perspectives	31
8	Références.....	32

Table des illustrations

Figures

Figure 1 – Schéma illustrant les différents critères à utiliser pour conclure sur l'identification d'une substance en tant que perturbateur endocrinien selon l'approche « trépied ED » du guide européen d'identification des EDCs (ECHA/EFSA, 2018).	9
Figure 2 – Objectifs de protection environnementaux et sanitaires couverts par la méthodologie d'établissement de la NQE (TGD EQS, E.C., 2018).	10
Figure 3 – Résultats de la catégorisation avec le nombre de substances pour chaque catégorie (INERIS, 2018).	16
Figure 4 – Schéma illustrant les différents étapes pour la prise en considération des propriétés de perturbation endocrine dans la détermination des NQE : (i) connaissance du caractère ED, éventuellement selon l'approche « trépied ED » du guide européen d'identification des EDCs (ECHA/EFSA, 2018) ; (ii) intégration des données EA et ED dans le jeu de données de toxicité existant (EQS toxicity dataset) et (iii) implications pour le choix du facteur d'extrapolation (Assessment Factor, AF).	18
Figure 5 – Logigramme pour une meilleure prise en compte des propriétés de perturbation endocrine des substances chimiques lors de la détermination des $QS_{water\ eco}$ et $QS_{biota\ sec\ pois}$ dans le cadre de l'établissement des NQE (EQS) pour les Polluants Spécifiques de l'Etat Chimique en France.	28

Tableaux

Tableau 1 – Relevé des citations ayant trait à l'activité ou la perturbation endocrine dans le TGD EQS (E.C., 2018) en utilisant les mots clés (et troncatures correspondantes) « Endocrine », « Hormone », « Estrogen » (ou « Oestrogen »), « Androgen » et « Thyroid » ; Sections du TGD EQS correspondantes ; Paramètres auxquels se réfèrent la citation (détermination des QS en général ou relation spécifique au facteur d'extrapolation (Assessment Factor, AF) ou aux essais recommandés pour constituer le jeu de données d'écotoxicité servant au calcul de l'EQS) ; Nombre de citations correspondantes. (1) Nb of quotes = nombre de citations par section et par « thématique » ; (2) ESR = Existing Substances Regulations.	12
Tableau 2 – Liste des tests recommandés par l'OCDE pour l'évaluation du potentiel ED des substances chimiques (OECD, 2018) et fournie ici à titre indicatif.	23

Résumé

Pour répondre aux objectifs de la Directive européenne Cadre sur l'Eau, l'Etat français a mis en place plusieurs actions inscrites dans le plan Micropolluants 2016-2021 et dans la seconde Stratégie Nationale sur les Perturbateurs Endocriniens (SNPE2). Certaines de ces actions ont pour but de mieux prendre en compte la perturbation endocrine (ED) des substances chimiques dans la construction des valeurs de référence, afin de mieux évaluer la qualité des masses d'eaux et apprécier les risques envers les écosystèmes et l'Homme.

L'état de l'art mené par l'Ineris en 2018 sur la prise en compte des propriétés d'activité ou de perturbation endocrine dans l'établissement des Normes de Qualité Environnementale (NQE ou EQS pour *Environmental Quality Standard*) avait permis de catégoriser les substances prioritaires pour une éventuelle mise à jour de leur valeur seuil. Ces premiers résultats ont motivé le développement de travaux méthodologiques, débutant par la mise en œuvre de cas pratiques avant de pouvoir faire des préconisations d'ordre plus générique. Ainsi, les travaux réalisés en 2019-2020 ont consisté en une étude de cas sur le tébuconazole avec (i) un examen fin des données (notamment pour identifier le mode d'action et les effets néfastes liés à des modalités endocriniennes) *via* la mise en œuvre du guide d'identification des perturbateurs endocriniens (ECHA/EFSA, 2018) et (ii) une étude de la prise en compte de ces données dans la détermination de l'EQS (INERIS, 2021).

En 2020-2021, des critères et étapes ont été définis pour la prise en considération du caractère ED des substances dans l'établissement des EQS, menant à une proposition méthodologique nouvelle, plus détaillée que celle disponible dans le Guide Technique européen pour la détermination des NQE (TGD EQS, E.C., 2018), au travers d'un logigramme.

Cette proposition sera mise en application sur d'autres substances bien renseignées pour leurs effets de perturbation endocrinienne (données disponibles et fiables), afin d'être éprouvée et confortée. En parallèle, cette méthodologie sera présentée aux acteurs de l'eau afin d'être considérée au niveau national (valeurs seuils pour les Polluants Spécifiques de l'Etat Ecologique), puis proposée au niveau européen pour une amélioration de la méthodologie existante.

Abstract

To meet the goals of the Water Framework Directive, France has established several measures indicated in the 2016-2021 "Micropollutants plan" and in the second "National Strategy on Endocrine Disruptors" (SNPE). In order to better assess the quality of aquatic compartments, some of these measures aim to better consider the endocrine disrupting effects of chemicals during the establishment of water standards.

The state of the art led by Ineris in 2018 on how far and consistent are current Environmental Quality Standards (EQS) taking into account endocrine activity and disruption allowed to categorize substances for which an update is deemed of priority.

This work arisen methodological development which begun with implementation of case studies to later feed generic recommendations on the process. The work led in 2019-2020 consisted in a case study on tebuconazole with (i) an in-depth analysis of data (including mechanistic data) via the implementation of the guidance on identifying endocrine disruptors (ECHA/EFSA, 2018) and (ii) a study of the possible impact of these data consideration within EQS derivation (INERIS, 2021).

In 2020-2021, some criteria and a stepwise approach were determined to take account of endocrine disrupting properties within EQS derivation. This work was concluded with a methodological proposal, more detailed than the one already available in the "Technical guidance document for deriving Environmental Quality Standards" (TGD EQS, E.C., 2018), via the proposal of a flowchart.

As a first step for the future, this proposal will be applied on a number of chemicals for which endocrine disrupting data and properties are available and reliable. This will allow testing the flowchart and confirming its relevance, before it can be considered at national level for EQS derivation for River Basin Specific Pollutants, and then further proposed at the European level for an improvement of the existing methodology.

Pour citer ce document, utilisez le lien ci-après :

Institut national de l'environnement industriel et des risques, Vers une meilleure prise en compte de la perturbation endocrine dans les Normes de Qualité Environnementale (NQE) - Phase III : propositions méthodologiques, Verneuil-en-Halatte : Ineris - 203222 - v3.0, 30/11/2021.

Mots-clés :

Normes de Qualité Environnementale ; NQE ; EQS ; Perturbation Endocrine ; Méthodologie

Note de contexte

Les Valeurs Guides Environnementales (VGE) et les Normes de Qualité Environnementale (NQE) **sont issues de la même méthodologie**, celle du Guide Technique européen pour la détermination des NQE ou EQS (*Technical guidance document for deriving Environmental Quality Standards*, ou TGD EQS, E.C., 2018).

Les VGE sont proposées par l'Ineris au Ministère en charge de l'écologie *via* sa convention de partenariat avec l'OFB, pour être éventuellement reprises dans des textes réglementaires. Elles deviennent alors des normes (NQE) à caractère réglementaire dans le contexte de la Directive Cadre sur l'Eau, ou DCE (2000/60/EC).

Nota Bene relative à la nomenclature et à l'utilisation des acronymes dans ce rapport :

Les Normes de Qualité Environnementale, communément abrégées « NQE » en langue française sont initialement nommées « Environmental Quality Standards » en langue anglaise, et abrégées « EQS ».

*Les Valeurs Guides Environnementales, sont abrégées « VGE » en langue française et ont pour particularité par rapport aux EQS de ne pas avoir de portée réglementaire (cf. ci-dessus), mais sont des valeurs seuils construites selon la même méthodologie scientifique que les EQS. **On utilisera donc également l'acronyme EQS pour désigner ces valeurs dans le présent rapport.***

Les Perturbateurs Endocriniens, communément abrégés « PE » en langue française sont fréquemment nommé « Endocrine Disruptors » (ED) ou « Endocrine Disrupting Compounds » ou « Endocrine Disrupting Chemicals » (EDCs) en langue anglaise.

Compte tenu de l'utilisation fréquente des acronymes dans le contexte réglementaire et les méthodologies qui y sont associées, et afin de trouver plus de cohérence avec le contenu des guides techniques européens, une préférence est donnée aux acronymes en langue anglaise.

En outre, la méthode proposée, et notamment le logigramme, ayant été soumise à un panel d'experts européens, il est important de garder une nomenclature partagée.

Après la partie introductive et de contexte présentant ces notions, les acronymes EQS, EA, ED et EDC(s) seront donc utilisées tout au long de ce rapport, plutôt que leurs traductions en langue française.

Abréviations

AOP	: Adverse Outcome Pathway
EA	: Endocrine Activity
EC10	: Concentration d'Effets pour 10% de la population
ED	: Endocrine Distruption
EATS	: Estrogen Androgen Thyroid Steroidogenic
ECHA	: European Chemicals Agency
EDSP	: Endocrine Disruptor Screening Program
EFSA	: European Food Safety Agency
EQS	: Environmental Quality Standard (=NQE)
MoA	: Mode of Action
NOEC	: Non Observed Effect Concentration
NQE	: Norme de Qualité Environnementale (=EQS)
NMDR	: Non Monotonic Dose Response
OCDE	: Organisation pour le Commerce et le Développement
PE	: Perturbateur Endocrinien
PSEE	: Polluant Spécifique de l'Etat Ecologique
QS	: Quality Standard
SNPE	: Stratégie Nationale sur les Perturbateurs Endocriniens
TGD EQS	: Technical Guidance Document for deriving Environmental Quality Standard
US EPA	: United States Environmental Protection Agency
VGE	: Valeur Guide Environnementale
WoE	: Weight of Evidence
WHO/OMS	: World Health Organisation / Organisation Mondiale de la Santé

1 Introduction

La Directive Cadre sur l'Eau (E.C., 2000) a pour objectif le maintien et la restauration de la qualité des écosystèmes aquatiques. Pour lutter contre la pollution chimique, elle prévoit la mise en place de Normes de Qualité Environnementale (EQS), qui sont des valeurs seuils à ne pas dépasser dans l'eau, les sédiments ou le biote afin de protéger les écosystèmes aquatiques et la santé humaine d'une toxicité des substances présentes dans les milieux aquatiques. Ces normes existent pour plusieurs substances chimiques aussi diverses que des pesticides agricoles, biocides, substances chimiques industrielles ou des substances présentes dans les produits de consommation. Parmi elles, certaines substances capables de modifier les fonctions du système hormonal, dites « perturbateurs endocriniens » (EDCs), font l'objet d'une préoccupation particulière. En réponse à cette préoccupation, le TGD EQS (E.C., 2018), bien que peu prescriptif dans ses recommandations quant à la considération des propriétés de perturbation endocrine des substances, indique que ce type d'effets doit être considéré dans la détermination des NQE. Par ailleurs, le plan micropolluants 2016-2021 (MEEM, 2016), qui poursuit notamment l'objectif de « consolider les connaissances pour adapter la lutte contre la pollution des eaux et préserver la biodiversité » (objectif n°2), recommande d'entreprendre une action afin de « *construire des valeurs de référence et des méthodologies pour mieux juger de la qualité des eaux de surface et souterraines prenant en compte les perturbateurs endocriniens et les métabolites* » (action n°34). Le contenu de cette action est également repris dans la deuxième Stratégie Nationale sur les Perturbateurs Endocriniens (MTES/MSS, 2019) qui met en avant l'intérêt de « *Mieux prendre en compte le caractère PE dans la construction des normes de qualité environnementale (NQE) et des valeurs guides environnementales (VGE) pour des substances chimiques à enjeux pour les milieux aquatiques* » (action n° 25).

En 2018, un état des lieux de la prise en compte du potentiel ED lors de la détermination des valeurs seuils existantes établies dans le cadre de la DCE a été réalisé. Ce travail a permis, premièrement d'alerter sur le manque d'harmonisation dans la prise en compte du caractère ED lors de l'établissement des EQS, et deuxièmement de catégoriser les substances étudiées en 3 grands groupes pour lesquels des premières recommandations ont été émises concernant la nécessité de mettre à jour les EQS (INERIS, 2018).

Ces premiers travaux ont suscité le développement de travaux méthodologiques, débutant par la mise en œuvre de cas pratiques avant de pouvoir faire des préconisations d'ordre plus générique. Ainsi, les travaux réalisés en 2019-2020 ont consisté en la réalisation d'une étude de cas avec (i) un examen fin des données (mode d'action notamment) *via* la mise en œuvre du guide d'identification des perturbateurs endocriniens (ECHA/EFSA, 2018) et (ii) une étude des implications possibles de la prise en compte de ces données et leur analyse dans la détermination de l'EQS (INERIS, 2021).

En 2020-2021, l'objectif est *in fine* de faire des propositions méthodologiques nouvelles, plus précises, pour la prise en compte du caractère ED des substances dans l'établissement des EQS.

2 Contexte, problématique et objectifs de l'étude

2.1 Les perturbateurs endocriniens (EDCs)

Le système endocrinien regroupe tous les organes qui sécrètent des hormones, ceux-ci ayant pour objectif de contrôler les principales fonctions du corps, parmi lesquelles la reproduction, la croissance, le développement, le métabolisme, l'homéostasie, le comportement et l'immunité (Hiller-Sturmhöfel et Bartke, 1998 ; Milla et al., 2011 ; Gibert et Chung, 2021). Depuis quelques décennies, une préoccupation grandissante est portée aux substances capables d'interférer avec le système endocrinien en raison de leurs impacts potentiels. Ces substances sont communément appelées « perturbateurs endocriniens » (EDCs).

Une des premières définitions de ces substances a été proposée par l'Agence américaine de Protection de l'Environnement (US EPA), qui qualifie de perturbateur endocrinien « un agent exogène qui interfère avec la production, la libération, le transport, le métabolisme, la liaison, l'action ou l'élimination des hormones naturelles endogènes du corps qui sont responsables du maintien de l'homéostasie et de la régulation de processus de développement » (Kavlock et al., 1996).

Cependant, celle de l'OMS, datant de 2002 est la définition la plus communément admise. Celle-ci mentionne en outre l'impact populationnel ainsi que les effets transgénérationnels.

En effet, pour l'OMS, un perturbateur endocrinien est une « substance exogène ou un mélange qui altère la ou les fonctions du système endocrinien et, par voie de conséquence, cause un effet délétère sur la santé d'un individu, sa descendance ou des sous-populations » (WHO, 2002).

2.2 Identification et évaluation des EDCs dans la réglementation européenne

Le potentiel ED des substances chimiques a commencé à faire l'objet de préoccupations dans l'Union Européenne à partir de 1999. Une stratégie communautaire s'est donc mise en place, qui a pour objectif d'apporter des éclaircissements sur la perturbation endocrine en général. Dans un premier temps, tout en poursuivant l'identification des lacunes en termes de connaissances, la Commission Européenne a établi une liste de substances pour lesquelles une action prioritaire pourrait être requise au regard de leurs propriétés ED. La première liste a été établie en 2004 (E.C., 2004) et a été mise à jour en 2007 (E.C., 2007a), puis en 2011 (E.C., 2011). Cette liste est issue de travaux réalisés par des organismes mandatés par la Commission Européenne. Les travaux scientifiques les plus récents sous-jacents à la stratégie communautaire dans ce domaine sont ceux issus des travaux de DHI Water & Environment en 2007 (Petersen *et al.*, 2007), qui a complété par les substances chimiques produites à faible tonnage la liste des substances identifiées comme prioritaires au regard de leur potentiel de perturbation endocrine déjà établie en 2000 (Groshart et Okkerman, 2000). Ce rapport de 2007 identifie par ailleurs séparément les évaluations menées pour la santé humaine et celles concernant la faune sauvage.

En parallèle de cela, l'OCDE a mis en place des lignes directrices pour réaliser des tests standardisés afin de mieux caractériser le caractère ED des substances évaluées, le but étant de réussir à associer science et réglementation pour arriver à réduire, voire maîtriser les risques posés par les perturbateurs endocriniens, aussi bien pour la faune sauvage que pour l'Homme.

En septembre 2017 et avril 2018, la Commission Européenne a consécutivement publié le règlement 2017/2100/CE « définissant des critères scientifiques pour la détermination des propriétés perturbant le système endocrinien, conformément au règlement (UE) no 528/2012 du Parlement européen et du Conseil » (réglementation des produits biocides) et le règlement 2018/605/CE « modifiant l'annexe II du règlement (CE) no 1107/2009 en établissant des critères scientifiques pour la détermination des propriétés perturbant le système endocrinien » (réglementation des produits pesticides).

C'est en juin 2018 que l'Agence Européenne des Produits Chimiques (European CHemicals Agency, ECHA), chargée de l'examen des substances actives biocides, et l'EFSA, chargée de l'examen des substances actives de pesticides agricoles, ont conjointement publié un guide pour l'identification des perturbateurs endocriniens dans le cadre des deux règlements correspondants. Ce guide est dénommé ci-après dans ce rapport « guide européen d'identification des EDCs (ECHA/EFSA, 2018) ». La méthodologie proposée dans ce guide a été exposée et synthétisée dans le précédent rapport de l'Ineris intitulé « Vers une meilleure prise en compte de la perturbation endocrine dans les normes de qualité environnementale – Phase II : application du guide européen d'identification des perturbateurs endocriniens pour les pesticides & biocides et implications pour l'établissement des valeurs seuils. Une étude de cas : le tébuconazole » (INERIS, 2021).

On retiendra que l'évaluation des critères ED requiert l'étude de **3 critères** : **(i)** investigation de preuve(s) d'induction d'**effet(s) néfaste(s)** observables chez un organisme intact ou sa descendance, **(ii)** investigation de **mode(s) d'action endocrinien(s)** (MoA EA) et **(iii) établissement d'un lien plausible entre le MoA ED et l'effet néfaste observé**. A des fins de simplification, cette « évaluation en 3 temps » sera dénommée ci-après « trépied ED » dans le présent rapport. Ces critères, présentés dans la Figure 1, constituent l'ossature du raisonnement à suivre lors de l'évaluation et de la conclusion sur le caractère ED des substances, dictées par les règlements 2017/2100/CE et 2018/605/CE précités relatifs à la mise sur le marché des substances biocides et pesticides. Cette méthodologie pour l'identification des EDCs est cohérente avec la définition préalablement donnée par l'OMS et applicable à l'ensemble des substances chimiques.

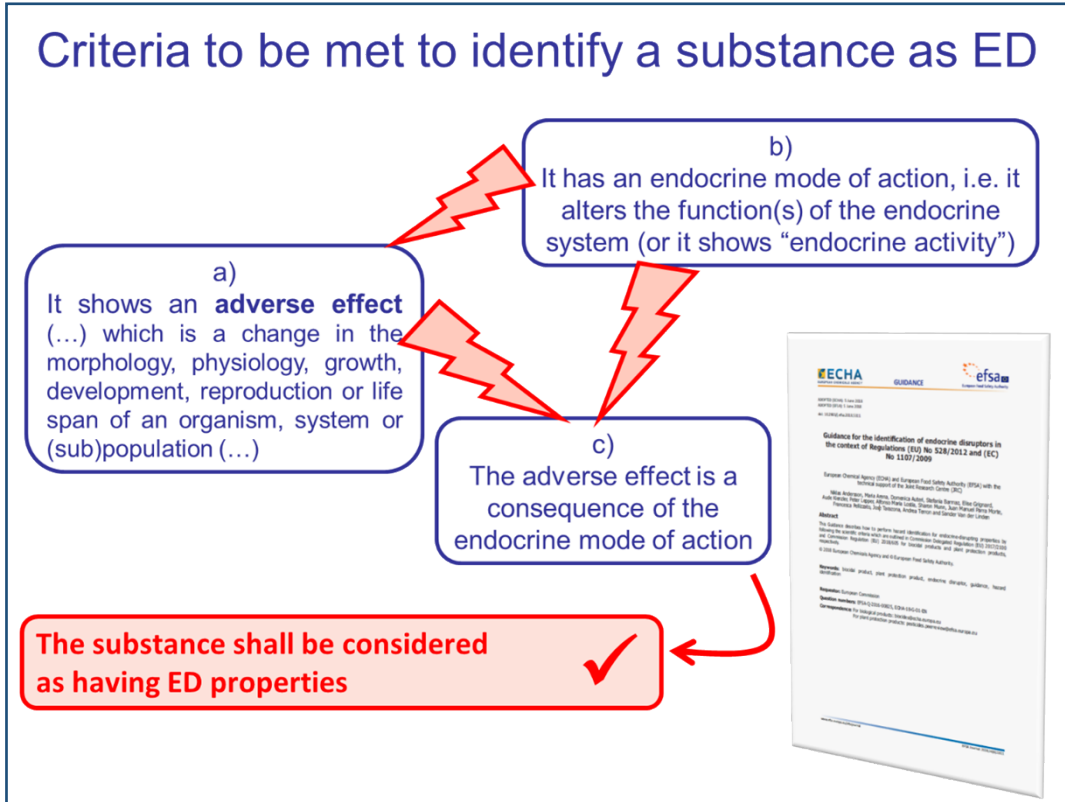


Figure 1 – Schéma illustrant les différents critères à utiliser pour conclure sur l'identification d'une substance en tant que perturbateur endocrinien selon l'approche « trépied ED » du guide européen d'identification des EDCs (ECHA/EFSA, 2018).

2.3 La Directive Cadre sur l'Eau (DCE) et les Normes de Qualité Environnementale (NQE, ou EQS)

La Directive Cadre sur l'Eau (DCE, C.E., 2000), adoptée le 23 octobre 2000, structure la politique communautaire des états membres de l'UE dans le domaine de l'eau. La DCE a pour objectifs l'amélioration ou le maintien de la qualité du milieu (atteinte du bon état des masses d'eau et non accumulation des polluants dans les sédiments et le vivant) et la réduction des émissions et élimination des substances dangereuses prioritaires. Afin que ses objectifs soient atteints, la DCE a mis en place des objectifs de qualité à respecter et des programmes de surveillance visant à évaluer l'atteinte des objectifs environnementaux fixés à la masse d'eau. En parallèle, elle met en place des programmes de mesure afin de réduire celles des substances dites « substances prioritaires » et de supprimer les émissions de substances considérées comme « substances dangereuses prioritaires ».

Le bon état chimique est respecté lorsque la concentration d'une substance prioritaire ou d'un groupe de substances prioritaires ne dépasse pas une valeur seuil, appelée Norme de Qualité Environnementale (NQE), ou « *Environmental Quality Standard* » en anglais (EQS).

Cette valeur seuil couvre 5 objectifs de protection présentés dans la Figure 2 ci-dessous : la protection des communautés pélagiques (eau douce et eau marine), la protection des communautés benthiques (vivant sur ou dans les sédiments), la protection des prédateurs supérieurs vis-à-vis de l'empoisonnement secondaire, et enfin la protection de la santé humaine *via* la consommation des produits de pêche d'une part et d'eau de boisson d'autre part (TGD EQS, E.C., 2018). Une norme de qualité spécifique, ou *Quality Standard* en anglais (QS), est déterminée pour chacun de ces objectifs de protection : $QS_{\text{water_eco}}$, QS_{sediment} , $QS_{\text{biota_sec_pois}}$, $QS_{\text{biota_hh}}$, $QS_{\text{dw_hh}}$.

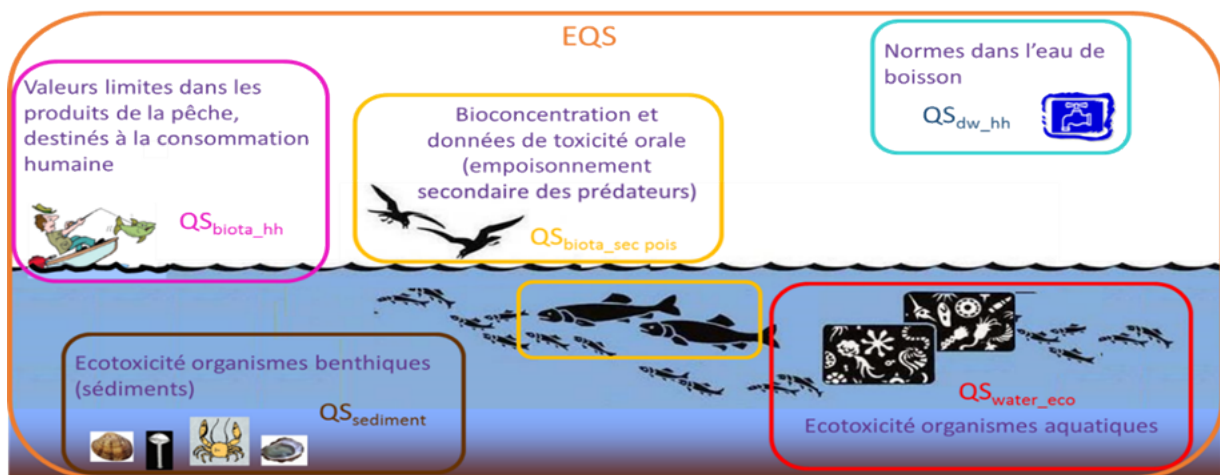


Figure 2 – Objectifs de protection environnementaux et sanitaires couverts par la méthodologie d'établissement de la NQE (TGD EQS, E.C., 2018).

L'EQS correspondant à une substance donnée sera obtenue à partir des QS calculées pour chaque compartiment (si elles sont disponibles). Dans l'objectif de protéger la structure et le fonctionnement des écosystèmes aquatiques et des compartiments qui y sont liés (prédateurs supérieurs et santé humaine), on s'attachera à protéger le compartiment correspondant à l'espèce la plus sensible. L'EQS, est donc retenue comme étant la plus faible des 5 valeurs de QS.

La démarche complète de détermination de l'EQS suit un cadre méthodologique précis qui est défini par le Document Guide Technique européen pour la détermination des EQS (« *Technical guidance document for deriving Environmental Quality Standards* », E.C., 2018), ci-après dénommé TGD EQS.

Dans le cadre du présent rapport, il est à retenir que la construction des QS est en général basée sur le rapport de la plus faible concentration sans effets observée du jeu de données d'écotoxicité valides disponibles pour la substance étudiée (bien souvent EC_{10} , ou NOEC lorsque la première n'est pas disponible), sur un facteur d'extrapolation (AF).

La vocation de ce facteur est de tenir compte au mieux des incertitudes résiduelles liées à la variabilité des données disponibles et potentielles (inter- et intra-laboratoire, inter- et intra-espèces) et de l'extrapolation liée à l'établissement de cette valeur (extrapolation *a minima* des données disponibles à l'environnement réel, mais également (i) potentiellement extrapolation de données de court terme à une valeur seuil valable sur le long terme et (ii) extrapolation sur les effets connus de la substance mais potentiellement non pris en compte par le jeu de données effectivement disponibles). La prise en compte d'une potentielle activité ou perturbation endocrine peut être effective en plusieurs endroits lors de la démarche de construction de cette valeur (cf. paragraphe 2.4).

La NQE (EQS) pour les Polluants Spécifiques de l'Etat Ecologique (PSEE) d'intérêt au niveau national est en réalité une « QS_{eco} », qui ne retient que les seuls objectifs de protection des écosystèmes (organismes aquatiques et prédateurs supérieurs par l'empoisonnement secondaire, pour définir respectivement les QS_{water eco}, QS_{sediment} et QS_{biota sec pois}), et exclut les objectifs de protection de santé humaine. Les données de toxicité directe sur les organismes benthiques étant très parcellaires, cela revient la plupart du temps à évaluer la QS_{sediment} sur la base d'une méthode de calcul dite « de l'équilibre de partage », qui n'apporte aucune information supplémentaire sur la toxicité des organismes benthiques. Par ailleurs, les données ED sur organismes benthiques sont à ce jour quasi inexistantes. Ce rapport se focalisera donc sur la prise en compte des propriétés de perturbation endocrine dans la construction de la QS_{water eco} et la QS_{biota sec pois} uniquement.

2.4 Les EDCs dans la DCE (dans le TGD EQS)

Afin de faire un état des lieux de la prise en compte de la perturbation endocrine dans la détermination des EQS, un examen des mentions correspondant à ce point spécifique dans le TGD EQS a été réalisé.

Le Tableau 1 liste les citations qui font référence à la perturbation endocrine en faisant appel à un certain nombre de mots-clés (et tronçatures correspondantes) ayant trait à l'activité ou la perturbation endocrine : « Endocrine », « Hormon », « Estrogen » (ou « Oestrogen »), « Androgen » et « Thyroid ».

En plusieurs occurrences, le TGD EQS (E.C., 2018) fait référence aux propriétés de perturbation endocrine de certaines substances chimiques comme à une préoccupation particulière à prendre en compte dans la détermination des EQS, tout en étant relativement peu prescriptif dans ses recommandations. Notamment, le TGD EQS ne précise pas comment les données de toxicité relatives à ces propriétés ou mode d'action peuvent ou doivent être incluses dans le jeu des données de toxicité pour la détermination des EQS. De même, le TGD EQS évoque l'influence de la prise en compte des propriétés ED sur le facteur d'extrapolation à appliquer aux données de toxicité, mais les modalités correspondantes ne sont pas précisées.

Tableau 1 – Relevé des citations ayant trait à l’activité ou la perturbation endocrine dans le TGD EQS (E.C., 2018) en utilisant les mots clés (et troncatures correspondantes) « Endocrine », « Hormone », « Estrogen » (ou « Oestrogen »), « Androgen » et « Thyroid » ; Sections du TGD EQS correspondantes ; Paramètres auxquels se réfèrent la citation (détermination des QS en général ou relation spécifique au facteur d’extrapolation (Assessment Factor, AF) ou aux essais recommandés pour constituer le jeu de données d’écotoxicité servant au calcul de l’EQS) ; Nombre de citations correspondantes. (1) Nb of quotes = nombre de citations par section et par “thématique” ; (2) ESR = Existing Substances Regulations.

Keywords	Quotes	Section	Relating to...			Nb of quotes (1)	
			QS	AF	Tests	in core text	in App.
Endocrine	<i>If there are indications of endocrine activity (e.g. bioassays), but no studies are available that allow assessment of adverse effects through this mechanism, this should be highlighted as an uncertainty in the technical report.</i>	2. GENERIC ISSUES 2.6 Data... 2.6.1 Types of data required... 2.6.1.2 Ecotoxicological data	✓	(✓)		5	6
	Regarding the recommendation for the adoption of EQS Predicted No Effect Concentrations (PNECs) as QSs and the circumstances that could prompt a review of the RAR PNEC: <i>* If there is new evidence for a mode of toxic action that was not considered in the RAR e.g. new evidence of endocrine disrupting properties.</i>	2. GENERIC ISSUES 2.8 Using existing risk assessments 2.8.1 Risk assessments under ESR (2)	✓	(✓)			
	<i>If there are indications of adverse effects via endocrine activity (e.g. in vivo bioassays) or other specific effects that have not been adequately reflected in bird or mammal studies used to derive the NOAELoral (e.g. only 28-day studies are available), an additional assessment factor may be considered to cover the anticipated effects.</i>	2.9 Extrapolation 2.9.1 Mode of action	✓	✓			
	<i>When there are indications that a substance may cause adverse effects via disruption of the endocrine system of mammals, birds, aquatic or other wildlife species, the assessor should consider whether the assessment factor would be sufficient to protect against effects caused by such a mode of action, or whether a larger AF is needed (Section 2.9.1).</i>	3 STANDARDS TO PROTECT WATER QUALITY 3.3 Deriving a QS _{fw, eco} 3.3.1 Derivation of a QS _{fw, eco} 3.3.1.1 Extrapolation using AF method	✓	✓			
	<i>When there are indications that a substance may cause adverse effects via disruption of the endocrine system of mammals, birds, aquatic or other wildlife species, it should be considered whether the assessment factor would also be sufficient to protect against effects caused by such a mode of action, or whether an increase of the factor would be appropriate.</i>	3 STANDARDS TO PROTECT WATER QUALITY 3.3 Deriving a QS _{fw, eco} 3.3.2 Derivation of a QS _{sw, eco} 3.3.2.1 Extrapolation using AF method	✓	✓			

Keywords	Quotes	Section	Relating to...			Nb of quotes (1)	
	<p>Description of toxicity tests and their purpose(s)/endpoints meanings</p> <p><u>Invertebrates</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • OECD guideline 211: Daphnia magna Reproduction Test. <p><u>Fish</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • OECD guideline 234: Fish Sexual Development Test. • OECD guideline 240: Medaka Extended One Generation Reproduction Test (MEOGRT) <p>* screening tests / only be used as supporting information with regard to EQS-derivation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OECD guideline 229: Fish Short Term Reproduction Assay • OECD guideline 230: 21-day Fish Assay <p><u>Amphibians</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • cf. keyword "Thyroid" : OECD guideline 241 	<p>APPENDIX 1: DATA COLLECTION, EVALUATION AND SELECTION</p> <p>A1.3. TOXICITY DATA</p> <p>A1.3.2. Data evaluation and data tables</p> <p>A1.3.2.10. Use of toxicity tests performed according to established guidelines</p>			✓		
	<p>OECD (2012). Guidance document on standardised test guidelines for evaluating chemicals for endocrine disruption. Series on Testing and Assessment. No. 150, OECD Environment Directorate, Paris</p>	<p>APPENDIX 1: DATA COLLECTION, EVALUATION AND SELECTION</p> <p>A1.6. REFERENCES TO APPENDIX 1</p>			✓		
	<p>Table 2 Existing evaluations and Regulatory information</p> <p><i>Endocrine disrupter: Available information / Not investigated</i></p>	<p>APPENDIX 2: PROFORMA FOR EQS DATASHEET</p>					
Hormone*	-	-				0	0
Estrogen*	<p><i>Under some circumstances, a MAC-QS may not be justified, e.g. for substances that exert only sub-lethal effects after prolonged exposure. Steroid oestrogens could be one example.</i></p>	<p>3 STANDARDS TO PROTECT WATER QUALITY</p> <p>3.4 Deriving a MAC-QS</p>	✓			1	0
Androgen*	<p>Description of toxicity tests and their purpose(s)/endpoints meanings</p> <p><u>Fish</u></p>	<p>APPENDIX 1: DATA COLLECTION, EVALUATION AND SELECTION</p> <p>A1.3. TOXICITY DATA</p> <p>A1.3.2. Data evaluation and data tables</p>			✓	0	1

Keywords	Quotes	Section	Relating to...			Nb of quotes (1)	
	<p>* screening tests / only be used as supporting information with regard to EQS-derivation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OECD Guidance document on the Androgenised Female Stickleback Screen (series on Testing and Assessment No. 148) (AFSS) 	A1.3.2.10. Use of toxicity tests...					
Thyroid*	<p>Description of toxicity tests and their purpose(s)/endpoints meanings</p> <p><u>Amphibians</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • OECD guideline 231: Amphibian Metamorphosis Assay (AMA) • OECD guideline 241: The Larval Amphibian Growth and Development Assay (LAGDA) 	<p>APPENDIX 1: DATA COLLECTION, EVALUATION AND SELECTION</p> <p>A1.3. TOXICITY DATA</p> <p>A1.3.2. Data evaluation and data tables</p> <p>A1.3.2.10. Use of toxicity tests...</p>			✓	0	2
Steroid*	cf. keyword "Estrogen*"	<p>3 STANDARDS TO PROTECT WATER QUALITY</p> <p>3.4 Deriving a MAC-QS</p>	✓			1	0

2.5 Problématique de la définition des seuils d'effets pour les EDCs

Les EDCs sont connus pour avoir des modes d'actions variés et des effets tout aussi divers, sur un grand nombre de cibles biologiques et à tous les stades de la production, de l'action et de l'élimination des hormones. Bien que l'Agence Européenne de la Sécurité des Aliments (European Food Safety Agency, EFSA) ait proposé en 2013 de distinguer les Substances Actives sur le Système Endocrinien (SASE), pouvant interagir ou interférer avec l'activité hormonale *in vitro* sans conséquences néfastes *in vivo*, des perturbateurs endocriniens ayant de réels effets néfastes *in vivo*, la problématique reste complexe et le lien de cause à effets entre une activité endocrine et un effet néfaste reste difficile à mettre en évidence. L'étude des voies de toxicité, dite AOP (*Adverse Outcome Pathway*), reliant les effets aux différentes échelles d'organisation biologique, permet d'aider à la mise en évidence de ce lien de cause à effet entre un mode d'action de type endocrine et des effets néfastes sur les individus et les populations.

D'un point de vue réglementaire, la possibilité de définir des seuils d'effets pour les EDCs a été discutée dans plusieurs rapports. Bien que chacun reconnaisse les nombreuses difficultés à la définition d'un seuil sans effets pour ces substances, aucun ne conclue réellement à l'impossibilité de déterminer une telle valeur (EFSA, 2013 ; JRC, 2013a; JRC, 2013b). Il apparaît que la difficulté d'établir ce lien est notamment due à de fortes lacunes dans les études disponibles, et par conséquent aux manques de données et connaissances associées. Parmi les études déjà disponibles, s'ajoutent d'autres difficultés d'interprétation dues à la possibilité de dose-réponses non linéaires (ou non monotones, NMDR (EFSA, 2021)), à l'existence d'effets à (très) faibles doses, à la problématique des fenêtres d'exposition (les organismes sont plus sensibles dans certaines périodes de leur cycle de vie : période foetale, périnatale, et pubertaire), à la latence d'apparition des effets, ainsi qu'aux possibles effets transgénérationnels. Ces caractéristiques font des EDCs des substances pour lesquelles la détermination d'effets « à seuils de dose » a pu paraître controversée au sein de la communauté scientifique (Rhombert et Goodman, 2012 ; Vandenberg *et al.*, 2012). Certains auteurs confirment pourtant la pertinence de déterminer de telles valeurs seuils en suivant une approche de type « poids de la preuve » (« Weight of Evidence » approach, WoE). Il convient notamment de s'assurer de la plausibilité biologique des relations dose-réponses et de leur reproductibilité (Beausoleil *et al.*, 2016; Lagarde *et al.*, 2015), en distinguant les études mécanistiques, fournissant des données d'effets observés *in vitro* – pour lesquelles les NMDRs sont beaucoup plus fréquentes – des études rapportant des effets adverses – dits « effets apicaux » – observés dans des tests *in vivo* et/ou des effets pertinents au niveau populationnel (Parrott *et al.*, 2017). Le document récemment produit par l'EFSA porte spécifiquement sur l'évaluation de la pertinence biologique des NMDR et émet des recommandations quant à leur considération en évaluation des risques (EFSA, 2021).

Quel qu'en soit le contexte réglementaire, les études portant sur la détermination d'effets « à seuils » pour les EDCs se basent sur une approche empirique (WoE) et qui soulève très fréquemment que la compréhension de tous les mécanismes d'action des EDCs reste incomplète aujourd'hui, du fait du manque de données, rendant ainsi complexe l'établissement de normes et réglementations les concernant.

Dans le contexte de l'évaluation des EDCs, plus que d'autres substances, il convient de distinguer le seuil d'effet biologique faisant référence à l'apparition d'effets néfastes, du seuil d'effets expérimental (sans effets observés) et du seuil d'effets mathématique (effet « zéro ») (Slob, 1999). Pour les EDCs, il est très important de considérer qu'il est techniquement impossible de déterminer précisément le seuil d'effet biologique. Dans certains contextes réglementaires (ex. REACH), cela conduit à ne considérer que l'effet néfaste et d'être suffisamment protecteur au regard des risques que posent ces substances. La base scientifique d'un effet sans seuil est plausible, une seule molécule pouvant activer un récepteur hormonal. Pourtant, il peut être douteux que cette unique activation conduise à un effet délétère significatif.

Bien que nécessairement imparfaite, la considération de seuils d'effets pour les EDCs dans le contexte de la détermination des EQS permet de calculer, dans une démarche homogène, des EQS qui seront plus protectrices car considérant les résultats de perturbations endocriniennes.

2.6 Travaux INERIS-OFB de 2018 à 2020

Le TGD EQS n'étant pas prescriptif quant à la considération des propriétés de perturbation endocrine des substances (cf. section 2.4), la prise en compte du caractère ED des substances peut être assez hétérogène selon les substances étudiées.

Pour évaluer ce niveau d'hétérogénéité, une démarche d'analyse et de catégorisation a été menée par l'Ineris en 2018 sur un univers de 189 substances ayant des valeurs seuils françaises ou européennes et pour lesquelles il existe un document décrivant précisément les étapes de construction de l'EQS.

Ces travaux sont détaillés dans un rapport de l'Ineris intitulé « Vers une meilleure prise en compte de la perturbation endocrine dans la détermination des Normes de Qualité Environnementale – Phase I : premier état des lieux et catégorisation des substances » (INERIS, 2018). La Figure 3 ci-dessous illustre les étapes ayant mené à la catégorisation des substances. Cette catégorisation a permis de mettre en évidence 3 groupes de substances pour lesquelles des recommandations ont été émises concernant la nécessité de mettre à jour en priorité les EQS. Il s'agit de la catégorie 1, qui correspond aux substances pour lesquelles le caractère ED n'a pas été pris en compte. Elle est subdivisée en 3 sous-catégories selon que l'identification du caractère ED a été notifiée ou non par l'évaluateur dans le document décrivant la détermination de l'EQS, et selon les sources de cette identification (listes européennes ou littérature scientifique). La catégorie 2 correspond aux substances pour lesquelles le caractère ED a été pris en compte mais où l'argumentaire de la fiche exposant la valeur seuil serait à revoir. La catégorie 3 correspond aux substances pour lesquelles le caractère ED a été pris en compte et argumenté de manière « adéquate ». Enfin, la catégorie 4 correspond aux substances pour lesquelles aucun caractère ED n'a été identifié à ce stade.

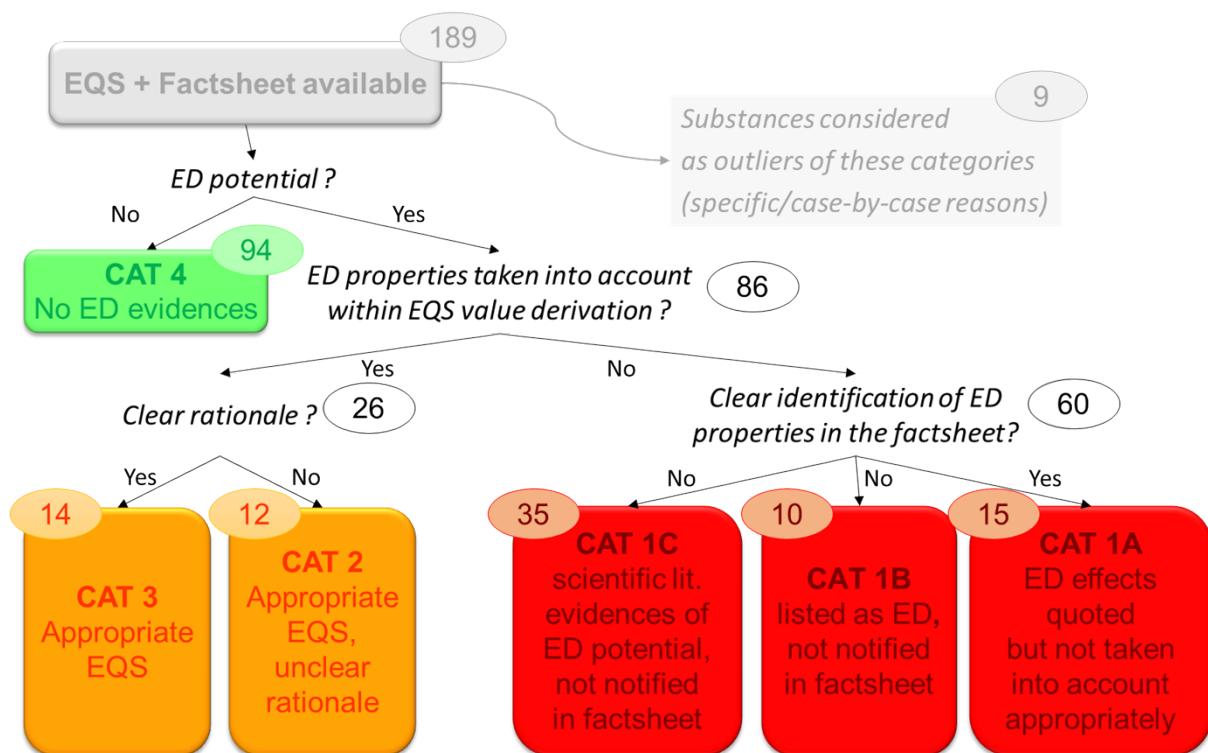


Figure 3 – Résultats de la catégorisation avec le nombre de substances pour chaque catégorie (INERIS, 2018).

La catégorie 1, qui comprend 60 substances, est apparue comme la plus prioritaire pour une révision de l'EQS au vu de la faible considération du potentiel ED.

Ces premiers travaux ont suscité le développement de travaux méthodologiques, débutant en 2019-2020 par la mise en œuvre de cas pratiques sur une substance de la catégorie 1, le tébuconazole, avant de pouvoir établir des préconisations d'ordre plus générique.

Ces travaux sont détaillés dans un rapport de l'Ineris intitulé « Vers une meilleure prise en compte de la perturbation endocrine dans les normes de qualité environnementale – Phase II : application du guide européen d'identification des perturbateurs endocriniens pour les pesticides & biocides et implications pour l'établissement des valeurs seuils. Une étude de cas : le tébuconazole » (INERIS, 2021).

Un examen fin des données (mode d'action notamment) y a d'abord été réalisé *via* la mise en œuvre du guide d'identification des perturbateurs endocriniens (ECHA/EFSA, 2018), suivi d'une étude des implications possibles de la prise en compte de ces données et leur analyse dans la détermination de l'EQS. L'évaluation du caractère ED du tébuconazole et son impact dans l'établissement de son EQS a permis de prendre la mesure dans un premier temps de l'ampleur du travail nécessaire pour évaluer la potentialité de perturbation endocrine d'une substance selon le guide européen d'identification des EDCs (ECHA/EFSA, 2018). Dans un second temps, la valeur ajoutée et l'impact de cette évaluation sur le raisonnement mené pour l'établissement de l'EQS ont été analysés. S'il est évident que l'évaluation du caractère ED de chaque substance est un travail conséquent qui apporte une forte valeur ajoutée pour la complétude du jeu de données d'écotoxicité lors de l'établissement de l'EQS et de la compréhension de mécanismes d'action, l'étude de cas du tébuconazole a démontré également que cet exercice ne mène pas forcément à l'abaissement de la valeur seuil, mais plutôt – dans une certaine mesure – à une amélioration de sa robustesse.

3 Critères et étapes pour la prise en considération des propriétés de perturbation endocrine dans la détermination des NQE (EQS)

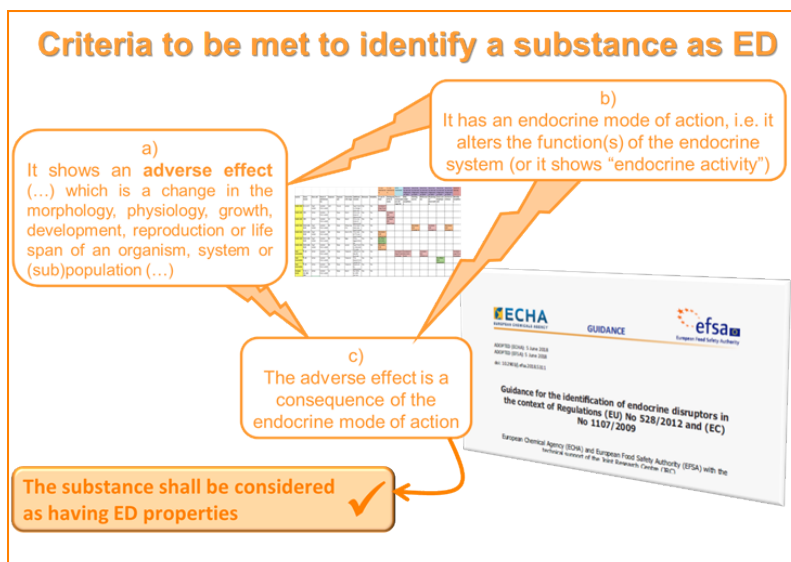
Le présent chapitre indique les critères et étapes identifiés par l'Ineris pour une meilleure prise en considération des propriétés de perturbation endocrine dans la détermination des NQE. Ces étapes, illustrées au travers du schéma de la Figure 4, s'entendent pour être appliquées en sus de la démarche « conventionnelle » de détermination de la NQE pour lequel un jeu de donnée suffisant est disponible.

La prise en considération des propriétés de perturbation endocrine dans la détermination des NQE (EQS) aura nécessairement pour **première étape un état des lieux des connaissances sur les propriétés de perturbation endocrine de la substance, avec un recensement des données disponibles EA et ED pour la substance.**

La seconde étape consistera à étudier si **la collecte des données d'activité endocrine (EA) et d'effets néfastes ED peut permettre d'apporter de nouvelles données**, c'est-à-dire de nouvelles concentrations sans effets qui viendraient compléter le jeu de données existantes préalablement inventoriées lors de l'établissement de la NQE. En effet, les données déjà collectées lors de l'établissement classique d'une NQE sont plus généralement des EC₅₀, EC₁₀ et NOEC correspondant à des effets dits « apicaux », c'est-à-dire des effets caractérisés par des réponses « phénotypiques » ou « observables » à l'échelle de l'individu (Krewski *et al.*, 2011). Par conséquent, l'évaluation du caractère ED au travers de l'application du guide européen d'identification des EDCs (ECHA/EFSA, 2018) apporte fréquemment des données supplémentaires, souvent de nature différente (pas toujours d' EC₅₀, EC₁₀ ou NOEC), à celles existantes. Le jeu de données sous-jacent à l'établissement de la QS peut s'en trouver alors modifié, soit que les données supplémentaires démontrent une toxicité de la substance plus importante que celle préalablement établie (EC₁₀ ou NOEC inférieures à celles préalablement inventoriées), soit que les données supplémentaires en modifient les caractéristiques avec par exemple, la représentativité de nouveaux types d'effets, de nouveaux taxons ou de nouvelles espèces ou des durées d'exposition différentes, ces deux cas de figure pouvant être concomitants. Cette seconde étape peut donc consister en l'identification de données d'EC₅₀, EC₁₀ ou NOEC plus faibles, et donc modifier ainsi la donnée critique sur laquelle se base la NQE.

Enfin, **la troisième étape** impliquera que les situations potentielles citées ci-avant peuvent avoir pour conséquence une **modification du facteur d'extrapolation**, puisque celui-ci est dépendant du jeu de données sous-jacent à la détermination des valeurs seuils.

Ces trois étapes sont détaillées dans les sous-chapitres ci-après.



Organisme		Espèce	Critère d'effet	Valeur [mg/L]
Algues plantes aquatiques	& Eau douce	<i>Scenedesmus subspicatus</i>	NOEC (72 h) statique	1.0
		<i>Lemna gibba</i>	NOEC (14 j) statique	0.0342
	Milieu marin	Pas d'information disponible		
	Eau douce	<i>Daphnia magna</i>	NOEC (21 j)	0.01
EQS toxicity dataset				
Poissons	Eau douce	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	NOEC (83 j) flux continu	0.01

Available data	Assessment factor
At least one short-term L(E)C50 from each of three trophic levels (fish, invertebrates (preferred <i>Daphnia</i>) ¹¹ and algae) (i.e. base set)	1000 ^{a)}
One long-term EC10 or NOEC (either fish or <i>Daphnia</i>)	100 ^{b)}
Long-term results (e.g. EC10 or NOECs) from at least three species (normally fish, <i>Daphnia</i> and algae) representing three trophic levels	10 ^{c)}

Assessment Factor



Figure 4 – Schéma illustrant les différents étapes pour la prise en considération des propriétés de perturbation endocrine dans la détermination des NQE : (i) connaissance du caractère ED, éventuellement selon l'approche « trépied ED » du guide européen d'identification des EDCs (ECHA/EFSA, 2018) ; (ii) intégration des données EA et ED dans le jeu de données de toxicité existant (EQS toxicity dataset) et (iii) implications pour le choix du facteur d'extrapolation (Assessment Factor, AF).

3.1 Connaissances sur le potentiel ED de la substance

3.1.1 Types de données disponibles sur l'activité endocrine et le potentiel de perturbation endocrine de la substance

Dans le contexte de la DCE, les experts déterminant les NQE sont contraints de travailler avec les données existantes et ne peuvent convoquer, contrairement aux réglementations prospectives de mise sur le marché des substances, la production de nouvelles données. Ainsi, il est nécessaire d'initier la démarche de détermination des NQE (EQS) en faisant l'inventaire des données existantes, y compris d'activité endocrine (EA) et de potentiel de perturbation endocrine (ED).

Les EDCs constituent aujourd'hui un enjeu majeur de santé publique et environnementale pour lesquels les initiatives de priorisation, d'évaluation et de réglementation se multiplient. Ces initiatives s'accompagnent de rapports d'évaluation et bases de données de types variés. En effet, les résultats de ces évaluations et la teneur de ces bases de données sont très dépendants de l'objectif poursuivi (par exemple, prioriser ou identifier des EDCs, améliorer la connaissance sur les EDCs (élaboration de bases de données de toxicité, approfondissement de modes d'action spécifiques), soutenir les évaluations des risques réglementaires). Ces objectifs conditionnent souvent la liste des substances candidates à la priorisation (entrée « milieu », entrée « usages », entrée « mode d'action », etc.). Dans les nombreux cas où l'objectif poursuivi est la priorisation, les critères définis pour celle-ci sont également très variables, et ceci selon le contexte, réglementaire ou non, dans lequel ils s'insèrent. Par exemple, certains exercices de priorisation tiennent compte de critères de danger uniquement, quand d'autres considèrent à la fois des critères de danger et d'exposition, traduisant ainsi plutôt un score de risque. La pondération de ces critères est aussi variable selon les contextes.

Parmi les initiatives recensées, deux grands types de travaux peuvent être identifiés :

- les travaux correspondant à des « **évaluations-expertise** » des propriétés EA et ED de substances (ou éventuellement groupes de substances) consistant dans la plupart des cas en une analyse individuelle de la littérature scientifique passant par une évaluation approfondie de données de danger (toxicité sur l'homme, sur les mammifères, les oiseaux et les organismes aquatiques). Ces travaux rendent compte du danger ED intrinsèque des substances sans tenir compte de leur probabilité d'occurrence dans le milieu. C'est le cas des listes du site internet edlists.org (DK-EPA, 2021). Ces travaux sont en général rapportés sous forme de **documents synthétisant les données** d'EA et d'ED.
- les travaux de « **priorisation** » de substances, dont les listes candidates sont en général conséquentes, consistant en des croisements plus ou moins automatisés de listes de critères de priorisation par substance, ou parfois de listes de substances priorisées déjà existantes poursuivant elles-mêmes des objectifs distincts. Les critères d'inclusion dans ces listes intègrent la plupart du temps des propriétés de dangers, mais elles sont très fréquemment agrégées à des propriétés d'occurrence ou des informations sur les usages et tonnages, par exemple. La pondération entre ces informations est également variée. C'est le cas de nombreux travaux pour la priorisation des EDCs, par exemple des travaux de la Commission Européenne dans le cadre de sa stratégie sur les perturbateurs endocriniens menée depuis 1999 (E.C., 2007b ; Petersen *et al.*, 2007) ou de la base de données DEDuCT (Karthikeyan *et al.*, 2020; Karthikeyan *et al.*, 2019), mais aussi les travaux de priorisation plus récents de l'ANSES (ANSES, 2021). Ces travaux sont en général rapportés sous forme de **bases de données** d'EA et d'ED.

Aucune des initiatives n'est donc réellement comparable, comme le démontre très bien l'état de l'art réalisé récemment par l'ANSES sur le sujet dans son rapport intitulé « Elaboration d'une liste de substances chimiques d'intérêt en raison de leur activité endocrine potentielle. Méthode d'identification et stratégie de priorisation pour l'évaluation. » (ANSES, 2021). Compte tenu de cet état de l'art récent, et du fait que l'inventaire de ces initiatives est amené à évoluer en tout état de cause très rapidement, l'objectif de ce chapitre n'est pas de dresser une liste exhaustive de ces initiatives pour l'identification des EDCs, ni d'en faire la comparaison, mais de **décrire les catégories et critères associés que l'Ineris a choisi de retenir dans le cadre de sa démarche de prise en considération des propriétés ED dans la détermination de NQE (EQS)**. Cette démarche est illustrée ci-après par quelques exemples de sources d'informations jugées pertinentes.

3.1.1.1 Catégorisations ED existantes

3.1.1.1.1 Catégorisation dans un cadre réglementaire

Les dossiers d'évaluation existants en cours ou ayant fait l'objet d'une évaluation des propriétés ED de la substance, et plus particulièrement les dossiers réglementaires au niveau communautaire ou les dossiers d'évaluation produits par les agences nationales d'expertise (évaluations d'instituts et d'agences missionnés en appui aux autorités publiques) sont issus d'une expertise collective jugée approfondie, fiable, et consensuelle. Pour cette raison, ils sont prospectés en priorité lors de cette première étape consistant à faire le point sur les données d'EA et d'ED.

Une **première source d'information fondamentale** sera donc le site internet « **edlists.org** » puisqu'il regroupe les conclusions issues de ces dossiers d'évaluation existants dans une seule et même base de données. L'objectif de ce site, dont six Etats Membres de l'Union Européenne (UE) sont à l'initiative (Belgique, Danemark, Espagne, France, Pays-Bas et Suède) est d'informer sur le statut ED des substances ou l'état d'avancement des évaluations en cours relatives à ces propriétés dans l'UE, afin d'améliorer la connaissance sur les EDCs mais aussi la transparence sur les évaluations, leur cohérence et leur homogénéité au sein de l'UE. La base de données accessible compile ces informations sur l'identification des substances en tant qu'EDCs et les organise en trois listes dont deux relatives aux évaluations communautaires :

- Liste I : substances identifiées ED au niveau EU.
L'évaluation de ces substances pour leur propriété de perturbation endocrine a fait l'objet d'une expertise collective jugée approfondie, fiable, et consensuelle ayant conclu à les identifier comme « perturbateur endocrinien ».
L'identification d'un EDC au niveau communautaire ayant nécessairement un retentissement fort, sans comparaison possible avec tout autre niveau d'identification au niveau communautaire, cette Liste I issue de « edlists.org » sera l'unique source d'information permettant de considérer la substance comme EDC en amont de l'évaluation faite par l'expert en charge de la détermination de la NQE (EQS).
- Liste II : substances actuellement en cours d'évaluation ED au niveau EU.
Ces substances font l'objet d'une expertise collective pour leur propriété de perturbation endocrine qui n'a pas encore été conclue. D'autres listes de substances, dont certaines sont en cours d'évaluation pour leurs propriétés ED, correspondant au même niveau d'évaluation réglementaire et qui auraient pu également être investiguées comme la liste des substances du Plan d'Action Continu Communautaire de l'ECHA (CoRAP1, ECHA, 2021), sont normalement incluses dans la liste II de la base de données « edlists.org » au fur et à mesure de ses mises à jour. Elles ne sont donc pas à investiguer séparément car incluses dans cette liste II.
- Liste III : substances identifiées comme EDC au niveau national dans l'un des Etats Membres participants (BE, DK, FR, NL, SE, SP), mais non reconnue comme telle au niveau EU.
Les dossiers existants ayant fait l'objet d'une évaluation des propriétés ED de la substance au niveau national doivent aussi être considérés, compte tenu du fait que celles-ci sont issues d'une expertise collective jugée approfondie et fiable. Pour autant, celle-ci ne peut être considérée comme consensuelle au niveau communautaire et leur impact n'est donc pas nécessairement directement réglementaire. Par ailleurs, l'absence d'évaluation commune entre Etats Membres – à ce stade – peut laisser part à une incertitude sur l'issue de l'évaluation. Cette liste inclut des évaluations réalisées par des instituts et agences missionnés en appui aux autorités publiques, par exemple comme celles du Danish Centre on Endocrine Disruptors pour le Danemark, ou comme celles de l'Anses pour la France. En effet, dans le cadre de son implication dans la mise en œuvre de la seconde Stratégie Nationale sur les Perturbateurs Endocriniens (MTES/MSS, 2019), l'Anses s'est vue confiée l'évaluation de 10 de substances par an (6 substances chimiques dans le cadre de Reach et de 3 substances biocides et phytopharmaceutique). Ces évaluations, menées par l'Anses et ses collectifs d'experts (Groupe de travail thématique sur les Perturbateurs Endocriniens (GT PE) rattaché au CES "Substances chimiques visées par les règlements REACH et CLP").

¹ CoRAP : https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals/evaluation/community-rolling-action-plan/corap-table/-/dislist/name/-/ecNumber/-/casNumber/-/lec_submitter/-/cse_public_lifecycle/Not+started/haz_detailed_concern/-/

3.1.1.1.2 Catégorisation ED et travaux de priorisation dans tout autre cadre que réglementaire

Une seconde source d'information est constituée des initiatives de type « **priorisation** » recensant des **substances priorisées** pour leurs propriétés ED ou EA dans des contextes divers :

- Substances priorisées par la Commission Européenne dans le cadre de sa stratégie de priorisation des EDCs jusqu'en 2007. Les résultats de cette priorisation, basée sur une investigation large des données de toxicité disponibles à l'époque, sont accessibles dans des documents datés de 2007 ((E.C., 2007b ; Petersen *et al.*, 2007)). Les substances y sont catégorisées pour la santé humaine, pour la faune sauvage, et selon une agrégation des deux, avec les résultats suivants possibles :
 - o Catégorie 1 : substances dont le potentiel ED est démontré (données *in vivo*, effets adverses démontrés)
 - o Catégorie 2 : substances dont le potentiel ED est suspecté (données *in vitro*, EA, lien avec un ED MoA non démontré).
 - o Catégories 3a et 3b : substances ne pouvant être priorisée pour leur potentiel ED (3a : données disponibles mais non conclusives ; 3b : données insuffisantes).
- « **Database of Endocrine Disrupting Chemicals and their Toxicity profiles** », base de données publiée dans une revue scientifique à comité de lecture et dont les résultats sont également disponibles en ligne (**DEDuCT**²). L'objectif de ce travail était d'identifier des EDCs pertinents pour leurs effets potentiels sur la santé humaine. Cette base de données compile les EDCs potentiels sur la base de preuves ED identifiées par le biais de l'analyse manuelle de données de toxicité humaine et pour les rongeurs, issues de la littérature scientifique. La première version (version 1.0, publiée en Avril 2019, Karthikeyan *et al.*, 2019) a permis l'identification de 686 EDCs potentiels, sur la base de preuves d'effets induits par des modalités ED au travers de l'analyse de 1796 articles de recherche. La version actuelle de DEDuCT (version 2.0, publiée en Octobre 2020 (Karthikeyan *et al.*, 2020) en date de rédaction de ce rapport, a permis l'identification de 792 EDC potentiels, sur la base de preuves d'effets induits par des modalités ED dans 2218 articles au travers de l'analyse de 19800 articles scientifiques. Une limite forte de cette base de données est qu'elle porte exclusivement sur la compilation de données de toxicité sur les mammifères rongeurs et l'Homme. Bien que la toxicité des EDCs doive être considérée de façon holistique et malgré la transversalité taxonomique des données de toxicité liées à la perturbation endocrine, il est à noter que **les perturbations endocrines de la faune sauvage hors rongeurs n'ont donc pas été spécifiquement prise en compte dans le cadre de cette initiative.**
 - o Catégorie I : les effets ED *in vivo* chez l'Homme
 - o Catégorie II : effets ED *in vivo* chez des rongeurs et *in vitro* dans des expériences utilisant des cellules humaines
 - o Catégorie III : effets ED uniquement *in vivo* chez les rongeurs et données manquantes sur le mode d'action
 - o Catégorie IV : effets ED *in vitro* sur des cellules humaines uniquement et données manquantes sur l'effet néfaste associé.
- **Substances priorisées par l'ANSES en 2021** (ANSES, 2021 ; IPCP, 2017a; IPCP, 2017b; IPCP, 2017c). La base de données DEDuCT est à la base de la priorisation menée par l'ANSES en 2021 qui est par ailleurs typiquement un travail de type « intermédiaire » combinant données d'évaluation de danger et données de priorisation. Les catégories I, II et III proposées par l'ANSES correspondent aux catégories I et II, III et IV de DEDuCT, respectivement.

De nombreuses autres initiatives d'évaluation et d'identification des EDCs sont listées dans le rapport de l'ANSES relatif à l'identification d'EDCs (ANSES, 2021) ainsi que dans un précédent état de l'art sur les EDCs publié par le Programme Environnement des Nations-Unies (UNEP) dans un ensemble de 3 rapports de son Panel International d'experts sur la Pollution Chimique (International Panel on Chemical Pollution, IPCP ; IPCP, 2017a; IPCP, 2017b; IPCP, 2017c). L'expert pourra y faire référence à tout moment pour sa collecte d'information dans le cadre de son évaluation du potentiel PE.

L'ensemble de ces sources permet d'inventorier des substances pour leur propriétés ED avec des niveaux de robustesse très disparate, compte tenu de la diversité des objectifs et méthodes auxquels elles font appel. L'évaluation de ces informations nécessite donc un travail d'expertise.

² DEDuCT : <https://cb.imsc.res.in/deduct/>

3.1.1.2 Littérature scientifique et bases de données

Une dernière source d'information est constituée de l'ensemble des travaux scientifiques concernant l'étude de l'activité endocrine et de la perturbation endocrine des substances chimiques qui ne sont pas issus de catégorisations, ni d'exercices de **priorisation de substances**. Ces travaux se composent de :

- Toutes les **bases de données de toxicité relative à des propriétés EA et ED**, figées à un instant donné, ou en ligne et régulièrement mise à jour. Ces bases de données très nombreuses et variées, sont citées dans le rapport de l'Anses (ANSES, 2021).
- Toutes les **données de la littérature scientifique** (publications scientifiques dans des revues et revues à comité de lecture)

Comme pour les données issues des travaux de priorisation, ces sources d'information permettent d'inventorier des substances pour leur propriétés ED avec des niveaux de robustesse très disparates. L'évaluation de ces informations nécessite donc un travail d'expertise.

3.1.2 Vérification de la suffisance des données ED sur la base des sources précitées

L'étape précédente aura permis d'évaluer si certaines substances ont été identifiées comme EDCs dans un cadre réglementaire communautaire (EU) ou s'il existe des suspicions ou des présomptions de perturbation endocrine pour cette substance sur la base des données et catégorisations déjà disponibles.

La prochaine étape implique de considérer, pour toute substance qui ne serait pas identifiée comme EDC au niveau réglementaire EU, si les données disponibles collectées sont suffisantes pour prendre en compte les propriétés ED de la substance dans la détermination de sa NQE (EQS).

Cette étape peut typiquement, mais pas nécessairement consister en la mise en application du guide d'identification des perturbateurs endocriniens (ECHA/EFSA, 2018). La stratégie correspondante pourra être appliquée strictement (revue systématique) ou selon un travail moins approfondi tenant compte des ressources disponibles. Dans tous les cas, cette évaluation du potentiel PE de la substance doit correspondre à une approche de type « poids de la preuve » (Weight of Evidence, WoE).

L'étape de collecte des données EA et ED et d'évaluation du potentiel ED d'une substance pour laquelle seule des données de la littérature sont disponibles (pas de catégorisation proposée dans aucun contexte, ni réglementaire, ni de priorisation) nécessite *a minima* d'avoir recherché si des données sont disponibles parmi les tests pertinents pour l'évaluation du potentiel ED des substances chimiques. Une liste de ces tests, issue du Document Guide 150 relatif aux « Tests Standardisés pour l'Evaluation du potentiel PE des Substances chimiques » (OECD, 2018), est reportée dans le Tableau 2.

Pour autant, **cette liste ne constitue pas une batterie d'essais, ni nécessaire, ni suffisante, à collecter pour mener à bien l'étude.**

Tableau 2 – Liste des tests recommandés par l'OCDE pour l'évaluation du potentiel ED des substances chimiques (OECD, 2018) et fournie ici à titre indicatif.

OECD CF Level / Assay type	Tested organisms	Assays title and reference
Level 5 (a)(b) In vivo assays providing more comprehensive data on adverse effects on endocrine-relevant endpoints over more extensive parts of the life cycle of the organism	Invertebrates	– Sediment water chironomid life cycle toxicity test (OECD TG 233) (d)
		– <i>Daphnia</i> multigeneration test for assessment of EDCs (draft OECD TG) (d)
	Fish	– Fish life cycle toxicity test (FLCTT) (US EPA TG OPPTS 850.1500)
		– Medaka extended one-generation reproduction test (MEOGRT) (OECD TG 240)
		– Zebrafish extended one-generation reproduction test (ZEOGRT) (draft OECD TG)
	Birds	– Avian two-generation toxicity test in the Japanese quail (ATGT) (US EPA TG OCSP 890.2100/740-C-15-003)
	Mammals	– Extended one-generation reproductive toxicity study (EOGRTS) (OECD TG 443) (e)
– Two-generation reproduction toxicity study (OECD TG 416, most recent update)		
Level 4 (a) (b) In vivo assays providing data on adverse effects on endocrine-relevant endpoints	Invertebrates	– New guidance document on harpacticoid copepod development and reproduction test with <i>Amphiascus</i> (OECD GD 201) (b)
		– <i>Potamopyrgus antipodarum</i> reproduction test (OECD TG 242) (d)
		– <i>Lymnaea stagnalis</i> reproduction test (OECD TG 243) (d)
		– Chironomid toxicity test (OECD TG 218-219) (d)
		– <i>Daphnia magna</i> reproduction test (with male induction) (OECD TG 211) (d)
		– Sediment water <i>Lumbriculus</i> toxicity test using spiked sediment (OECD TG 225) (d)
	Fish	– Fish sexual development test (FSDT) (OECD TG 234)
		– Fish early life stage (FELS) toxicity test (OECD TG 210)
	Amphibians	– Larval amphibian growth and development assay (LAGDA) (OECD TG 241)
	Birds	– Avian reproduction assay (OECD TG 206)
	Mammals	– Repeated dose 28-day study (OECD TG 407)
		– Repeated dose 90-day study (OECD TG 408)
		– Pubertal development and thyroid function assay in peripubertal male rats (PP male assay) (US EPA TG OPPTS 890.1500)
		– Pubertal development and thyroid function assay in peripubertal female rats (PP female assay) (US EPA TG OPPTS 890.1450)
		– Prenatal developmental toxicity study (OECD TG 414)
		– Combined chronic toxicity and carcinogenicity studies (OECD TG 451-453)
– Reproduction/developmental toxicity screening test (OECD TG 421)		
– Combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (OECD TG 422)		
– Developmental neurotoxicity study (OECD TG 426)		
– Repeated dose dermal toxicity: 21/28-day study (OECD TG 410)		

OECD CF Level / Assay type	Tested organisms	Assays title and reference
Level 3 (a) (c) In vivo assays providing data about selected endocrine mechanism(s)/ pathway(s)		- Subchronic dermal toxicity: 90-day study (OECD TG 411)
		- 28-day (subacute) inhalation toxicity study (OECD TG 412)
		- Subchronic inhalation toxicity: 90-day study (OECD TG 413)
		- Repeated dose 90-day oral toxicity study in non-rodents (OECD TG 409)
	Invertebrates	- Short-term juvenile hormone activity screening assay using <i>Daphnia magna</i> (draft OECD TG)
	Fish	- Fish short-term reproduction assay (FSTRA) (OECD TG 229) (b)
		- 21-day fish assay (OECD TG 230)
		- Androgenised female stickleback screen (AFSS) (OECD GD 148)
		- EASZY Assay. Detection of Substances Acting through Estrogen Receptors using Transgenic cyp19a1b GFP Zebrafish Embryos (OECD TG 150)
		- Juvenile medaka anti-androgen screening assay (JMASA) (draft OECD GD)
		- Rapid androgen disruption adverse outcome reporter (RADAR) assay (draft OECD TG)
	Amphibians	- Amphibian metamorphosis assay (AMA) (OECD TG 231)
		- <i>Xenopus</i> embryonic thyroid signalling assay (XETA) (draft OECD TG)
	Mammals	- Uterotrophic Assay (OECD TG 440)
- Hershberger assay (OECD TG 441)		

(a) selon les lignes directrices ou protocoles proposés, le fait que la substance interagisse avec le système hormonal dans ces tests de niveau 3 à 5 du cadre conceptuel de l'OCDE pour l'évaluation de la perturbation endocrine des substances ne signifie pas nécessairement que l'utilisation de la substance provoquera des effets néfastes dans les systèmes humains ou écologiques ;

(b) certains critères d'effets peuvent être sensibles à plus d'un mécanisme d'action toxique et peuvent être dus à un mécanisme d'action non endocrinien ;

(c) Certains essais peuvent également fournir des preuves d'effets néfastes ;

(d) A ce jour, à l'exception du test de screening sur l'activité de l'hormone juvénile chez *Daphnia magna*, ces tests sur invertébrés incluent seulement des effets apicaux capables de répondre à des substances ayant une activité endocrine et des substances n'ayant pas d'activité endocrine. Ceux de ces tests qui sont "OECD CF Level 4" sont généralement des tests menés sur une partie du cycle de vie des organismes seulement, alors que ceux qui sont "OECD CF Level 5" sont des menés sur la totalité du cycle de vie de l'organisme ou même sur plusieurs cycles de vie ;

(e) Le test EOGRTS (OECD TG 443) est toujours préférable pour la détection de la perturbation endocrinienne car il fournit une évaluation d'un nombre significatif de critères de toxicité relative à la perturbation endocrinienne pour les juvéniles et les adultes F1, critères d'effets qui ne sont pas inclus dans le test sur 2 génération (OECD TG 416) adopté en 2001.

Cette liste des tests standardisés recommandés par l'OCDE regroupe les taxons qu'il est pertinent d'investiguer dans le cadre d'une **approche holistique d'évaluation de la toxicité telle que recommandée pour la toxicité liée à la perturbation endocrine**. En effet, selon les recommandations du guide d'identification des perturbateurs endocriniens (ECHA/EFSA, 2018), les preuves doivent être recueillies sur tous les taxons. En partant du principe qu'il existe une bonne conservation du fonctionnement du système endocrinien entre les taxons, notamment chez les vertébrés (Denver *et al.*, 2009; Le Roith *et al.*, 1980), les preuves recueillies sur chacun des taxons peuvent potentiellement servir à l'analyse des autres taxons.

Cette liste comprend donc des tests menés sur les organismes aquatiques (invertébrés, poissons et amphibiens) sensibles à ces propriétés toxiques et traditionnellement investigués pour la détermination d'une $QS_{\text{water eco}}$. Il est à noter qu'à l'exception du test de screening sur l'activité de l'hormone juvénile chez *Daphnia magna*, tous les tests sur invertébrés ne portent que sur des effets apicaux capables de répondre à des substances ayant une activité endocrine et des substances n'ayant pas d'activité endocrine. Ainsi, ils sont considérés comme des tests indicateurs du potentiel reprotoxique des substances, mais ne peuvent permettre seuls la démonstration d'un potentiel de perturbation endocrine. Ils ont pourtant été indiqués dans cette liste car pouvant fournir des éléments d'information valables et être utilisés dans une approche de type « poids de la preuve » (WoE) pour l'évaluation des propriétés ED de la substance, tout comme d'autres essais sur invertébrés non standardisés et reconnus par l'OCDE. Il est enfin à noter que cette liste contient également des tests menés sur des mammifères et oiseaux, qui pourront servir à la détermination de la valeur seuil permettant de protéger les prédateurs supérieurs contre un empoisonnement secondaire ($QS_{\text{biota sec pois}}$) nécessaire à la détermination des NQE (EQS). Pour autant, les données ED recueillies sur les mammifères et oiseaux pourront servir l'évaluation du potentiel ED de la substance et être intégrées dans la démarche menant au choix du facteur d'extrapolation tel que décrit ci-après. De manière plus générale, il convient d'utiliser toute donnée pertinente et de qualité dans un contexte d'évidence de perturbations.

3.2 Analyse et intégration des données EA et ED dans le jeu de données de toxicité pour la détermination de la NQE (EQS)

Cette étape correspond à l'intégration des données EA et ED recueillies en plus des données d'effets apicaux conventionnellement collectés, dont la liste est définie dans le TGD EQS, afin de prendre en compte les propriétés de perturbation endocrine dans le jeu de données qui servira à la détermination des NQE (EQS).

Elle nécessite de considérer séparément les substances identifiées comme EDC dans un cadre réglementaire EU des autres substances.

Cas d'une substance identifiée comme EDC au niveau réglementaire EU

Les informations disponibles impliquent que la substance a subi une évaluation approfondie des données disponibles ayant mené à la conclusion qu'elle est une substance dont les propriétés de perturbation endocrinienne sont avérées. Il est donc considéré par défaut qu'elle dispose d'un jeu de données suffisant pour mener à cette conclusion et d'un certain nombre de NOEC ou EC_{10} relatives à des effets qui peuvent être reliés à un mécanisme d'action endocrinien. Pour autant, ces données ne couvrent pas systématiquement toutes les préoccupations relatives aux propriétés ED de la substance et l'évaluateur doit questionner la complétude du jeu de données au regard de ces propriétés.

Les questionnements auxquels l'évaluateur devra trouver des réponses peuvent être résumés ainsi :

- Tous les effets néfastes ED identifiés lors de l'évaluation réglementaire et ayant permis l'identification en tant qu'EDC sont-ils associés, dans le jeu de données de toxicité, à une NOEC ou une EC_{10} disponible ?
- Ces NOEC et EC_{10} disponibles couvrent-elles l'ensemble des mécanismes d'action endocriniens identifiés ou suspectés lors de l'évaluation réglementaire (i.e. a minima EATS) ?
- Combien de NOEC ou EC_{10} induits par des mécanismes d'action endocrinien sont disponibles et suffisamment représentatifs ?

Les réponses à ces questions permettront d'évaluer l'incertitude pour choisir un facteur d'extrapolation (AF) adapté. Cette liste de questions révèle un choix pragmatique de critères simples et susceptibles d'être disponibles parmi les données existantes. Pour autant, elle ne doit pas éluder la possibilité pour l'évaluateur de considérer un certain nombre de questionnements spécifiques des perturbations endocriniennes telles que celles préalablement citées (pertinence des données fenêtres d'exposition et stades sensibles, effets transgénérationnels, NMDRs).

Cas des substances pour lesquelles il existe des suspicions ou présomptions de perturbation endocrine

Ces substances n'ont pas nécessairement subi une évaluation approfondie des données disponibles et ne disposent pas nécessairement d'un jeu de données suffisant pour mener à bien une étude de leurs propriétés ED. C'est donc la première question qui se pose à la suite de l'évaluation des connaissances disponibles sur la substance. Il est fréquent de collecter des informations relatives à des propriétés ED d'une substance sans qu'aucune NOEC ou EC_{10} reliée à ces propriétés soit disponible. L'absence de telles données augmente l'incertitude sur l'évaluation.

Lorsque des NOEC ou EC₁₀ relatives à des effets qui peuvent être reliés à un mécanisme d'action endocrinien sont disponibles, les mêmes questions doivent être posées que précédemment pour les substances identifiées comme EDC quant à la complétude du jeu de données au regard des propriétés ED de la substance (cf. ci-dessus).

Les réponses à ces questions permettront d'évaluer l'incertitude pour choisir le facteur d'extrapolation (AF) adapté. Par ailleurs, il est considéré qu'une réponse positive à ces questions alors que la substance est seulement « présumée » EDC suffit à confirmer le caractère ED de la substance pour l'étape suivante de dimensionnement du facteur d'extrapolation.

3.3 Impact potentiel des données EA et ED sur le facteur d'extrapolation pour la détermination de la NQE (EQS)

L'identification d'une substance comme EDC est une préoccupation très importante prise en considération par plusieurs contextes réglementaires européens (PPPR, BPR et REACH). La particularité de cette préoccupation, une fois démontrée, est qu'elle induit le bannissement ou la substitution de la substance sur le marché européen. Cette préoccupation est notamment induite par l'apparition d'effets dits « aux faibles doses » pour lesquels une prise en considération complète est impossible du fait de la fréquente non-linéarité des effets (relations doses-réponse non monotones, NMDR (EFSA, 2021)), ainsi que du fait des possibles effets transgénérationnels, délais d'apparition de certains effets et de la problématique des fenêtres d'exposition. Aussi, lorsque la substance est avérée comme étant un EDC, cette préoccupation justifie-t-elle l'application d'un **facteur additionnel d'extrapolation** par rapport au facteur d'extrapolation conventionnel de 10 appliqué sur la plus faible de, idéalement, 3 NOEC ou EC₁₀, pour les organismes aquatiques (QS_{water eco}) et de 3 sur la plus faible des NOAEL disponibles pour les oiseaux et mammifères (QS_{biota sec pois}).

L'Ineris propose que ce facteur additionnel d'extrapolation des effets ED soit fixé à un minimum de 5 pour une substance identifiée comme EDC et à un minimum de 2 pour une substance dont les propriétés ED sont seulement suspectées ou présumées. La valeur de ce facteur d'extrapolation additionnel à partir de ce minimum de 5 ou 2 est ensuite entièrement dépendante du jugement d'expert s'appliquant sur le jeu des données disponibles précédemment réunies et analysées.

Ce facteur additionnel d'extrapolation a été discuté au sein du groupe d'experts européens sur les EQS (EQS Multilateral) et son application est questionnée pour les substances identifiées comme perturbateurs endocriniens. Pour autant, l'Ineris a choisi d'appliquer le principe de précaution et préconise l'application de ce facteur, pour les raisons citées ci-dessus relative aux difficultés d'établissement de valeurs seuils (difficultés de prise en considération complète des effets), dans l'attente que cette incertitude puisse être réduite par l'évolution des connaissances et l'acquisition de nouvelles données.

En outre, l'incertitude résiduelle liée à des lacunes dans le jeu de données (par exemple données jugées manquantes sur les mécanismes d'action ou minimum de 3 NOEC_{ED-mediated} non atteint) est pris en compte avec un autre facteur additionnel : le **facteur additionnel d'incertitude**, qui traduit la plus grande complexité à collecter un jeu de données suffisantes dans le cas des données de toxicité liée à la perturbation endocrine. Une situation typique traduisant cette incertitude correspond aux cas où des effets néfastes de la substance sont démontrés et attribués à un mécanisme d'action endocrinien bien décrit, mais aucune NOEC_{ED-mediated} n'est disponible et les données d'effets apicaux ne permettent pas d'affirmer que la préoccupation liée aux effets néfastes évoqués est prise en considération.

L'Ineris propose que ce facteur additionnel d'incertitude soit fixé à 2. La valeur de ce facteur additionnel d'incertitude à partir de ce minimum de 2 est ensuite entièrement dépendante du jugement d'expert s'appliquant sur le jeu des données disponibles précédemment réunies et analysées.

4 Proposition d'une stratégie pour la prise en considération des propriétés de perturbation endocrine dans la détermination des NQE (EQS)

Sur la base des démarches décrites ci-dessus, un logigramme a été créé pour guider l'évaluateur dans son travail de détermination des NQE (EQS) tenant compte des propriétés de perturbation endocrine. Ce logigramme est proposé en Figure 5, suivi d'un certain nombre de notes permettant de clarifier chacune des étapes.

La mise en œuvre de ce logigramme suppose que le jeu de données minimum requis, hors données ED, pour la détermination d'une NQE (EQS) est disponible, c'est-à-dire que :

- au moins 3 EC50 sont disponibles, préférentiellement 3 NOEC ou EC₁₀, pour la détermination de la QS_{water eco} afin de protéger les organismes aquatiques ;
- au moins une donnée chronique par voie orale est disponible pour les mammifères ou les oiseaux pour la détermination de la QS_{biota sec. pois} afin de protéger les prédateurs supérieurs de l'empoisonnement secondaire quand cette voie de contamination est jugée pertinente à étudier.

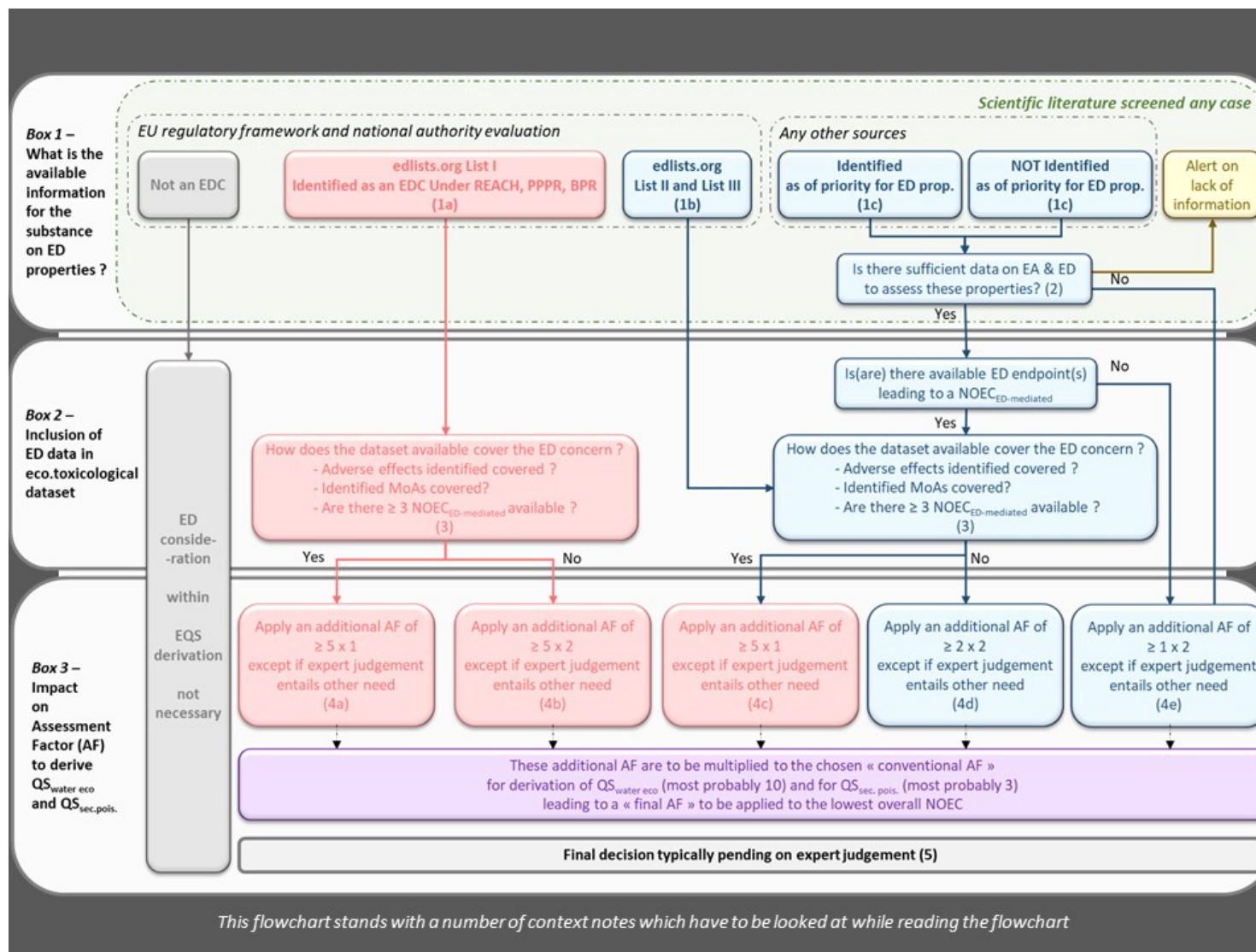


Figure 5 – Logigramme pour une meilleure prise en compte des propriétés de perturbation endocrine des substances chimiques lors de la détermination des QS_{water eco} et QS_{biota sec pois} dans le cadre de l'établissement des NQE (EQS) pour les Polluants Spécifiques de l'Etat Chimique en France.

Notes de contextes du logigramme (Figure 5) :

The implementation of this flow chart involves that enough toxicity data is available to derive an EQS (enough aquatic toxicity data available to derive $QS_{water\ eco}$ (at least 3 EC50, preferably 3 NOEC or EC10) and enough oral mammalian and bird data available to derive $QS_{biota\ sec\ pois}$ and $QS_{biota\ hh}$) excluding consideration on availability of endocrine disrupting (ED) related toxicity data.

Box 1 – “Available information for my substance on ED properties”

(1a) Substances evaluation may originate from several EU regulatory framework (PPPR, BPR, REACH). Substances « identified as an EDC » are restricted to edlists.org Lists I = « Substances that have undergone an evaluation of endocrine disrupting properties, as regulated in the EU in PPPR, BPR or REACH, and which are identified as endocrine disruptors » (edlists.org)

(1b) Substances evaluation may originate from several EU regulatory framework (PPPR, BPR, REACH) for which dossiers are not concluded. Screen edlists.org Lists II = « Substances under evaluation for endocrine disruption under an EU legislation ». Substances evaluation may also originate from EU Member States national authority evaluations. Screen edlists.org List III = « Substances considered, by the evaluating National Authority, to have endocrine disrupting properties ».

(1c) Lists of prioritisation for ED properties/concern may originate from a high number of sources and corresponding evaluations or prioritisation processes. Here are some examples : E.C. Commission Staff working documents Cat 1 (« Presumed EDC ») and Cat 2 (« Suspected EDC »), ANSES Cat I (« Presumed EDC ») and Cat II or III (« Suspected EDC »), etc. For an exhaustive list of the international, EU, national initiatives, and any other initiatives to prioritise EDCs, at the date of the present report, see ANSES report (ANSES, 2021b).

Information may also be available in the scientific literature for substances NOT identified in any list of priority for ED properties. The attached list of OECD CF Level 2, 3, 4 or 5 tests (*) is indicative and neither necessary, nor sufficient. It is indicative of tests results relating to ED toxicity showing mechanistic information on endocrine activity and/or endocrine adverse effects.

(2) This step typically includes possible implementation of ECHA/EFSA Guidance on identification of EDCs (ECHA/EFSA, 2008). The corresponding methodology may be applied strictly (systematic review) or according to a less in-depth work depending on time and resources allocated to the EQS derivation. In anycase, it corresponds to a Weight of Evidence approach to try to identify ED. This step requires at least to check compliance with the list of most relevant tests while raising ED concern (*)

Box 2 – “Impact on eco.toxicological dataset”

(3) This step is preparatory to the choice of the Assessment Factor (AF) and refers to the need to be able to assess if the existing key $NOEC_{non-ED}$ or key $NOEC_{ED-mediated}$ (**) and the whole toxicity dataset in general cover the adverse effects and relates to the relevant ED MoA through the available endpoint(s). More generally, it aims at assessing whether the dataset available for EQS derivation is deemed to cover the ED concern. This may be performed via answering a list of questions, e.g.:

- “Are the adverse effects identified covered ?”
- “Are the MoAs identified covered?” (relevant MoAs cover any endocrine disrupting modalities including non-EATS modalities (E: Estrogenic, A: androgenic, T: Thyroidal and S: Steroidogenic)
- “How many $NOEC_{ED-mediated}$ are available in the dataset ?” “Are there 3 or more $NOEC_{ED-mediated}$ available ?” (***)

(**) Key NOEC = lowest relevant and reliable NOEC value from which the QS is derived ; (***) This number of 3 data is in general a minimum used in experimentation to evaluate data variability. It does not refer to a minimum number of one NOEC per trophic level. It may be relevant to gather several $NOEC_{ED-mediated}$ for one trophic level or species and to collect no $NOEC_{ED-mediated}$ where it is deemed not relevant to (case of primary producers, e.g. algae).

Box 3 – “Impact on Assessment Factor (AF) to derive $QS_{water\ eco}$ ”

The identification of a substance as an EDC is a high-level concern which is considered by many EU regulations (PPPR, BPR or REACH) which implies the substance to be banned or substituted on the market. This ED concern is implied by the occurrence of effects at very low doses for which complete consideration is not possible because of the non-linearity of these (Non-Monotonous Dose Response, NMDR). This ED concern justifies the application of an additional assessment factor (AF_{add}) to account for extrapolation of ED, except if expert judgement entails other need (cf. note (5) below). To this aim, a minimal AF_{add} of 5 is proposed for a substance “identified as an EDC” and a minimal AF_{add} of 2 is proposed for a substance “presumed” or “suspected” to be an EDC.

The residual uncertainty in the dataset implied by a lack of data (e.g. on MoA, or when less than 3 $NOEC_{ED-mediated}$ are available) is accounted for by an additional AF of 2. Typical example is if adverse effects are observed and attributed to ED MoA with no associated $NOEC_{ED-mediated}$ while other apical toxicity data are not available to cover these effects in the dataset underlying the QS.

(4a) & (4c) $AF_{add} = 5 \times 1$: Cases where ED concern is identified and the residual uncertainty for adequately protecting the environment via a threshold based on the available dataset is low.

(4b) $AF_{add} = 5 \times 2$: Cases where the substance is identified as an EDC in an EU regulatory framework but with significant residual uncertainty in the available dataset to adequately protect the environment.

(4d) ED concern is not demonstrated but only presumed or suspected, and dataset do not cover all adverse effects and/or MoA suspected in Box 1.

(4e) ED concern is not demonstrated but only presumed or suspected, and dataset is not sufficient for the ED evaluation to be led.

(5) It is worth noting that final decision on AF is typically pending on expert judgement and should be duly justified. Recommendations may be further specified, if possible, while pursuing the methodological work on this topic.

5 Discussion et limites de la proposition

Dans le contexte de la DCE, les experts déterminant les NQE sont contraints de travailler avec les données existantes et ne peuvent convoquer, contrairement aux réglementations prospectives de mises sur le marché des substances, la production de données. L'une des limites fortes lors de la détermination des NQE reste donc induite par les lacunes dans les jeux de données. Cela transparaît nettement dans le logigramme proposé en Figure 5 : disponibilité des données permettant d'identifier la substance comme un EDC, disponibilité des données de toxicité ED au sein du jeu de données de toxicité sur lequel se base la détermination de la NQE (EQS), etc.

Ainsi, il est nécessaire de rappeler ici tout l'intérêt de la nouvelle stratégie substances chimiques de la Commission Européenne (Chemicals Strategy, E.C., 2020) et de la volonté de mutualiser les évaluations pour ces substances (« *One substance – One assessment* »). Cette remarque est valable pour toutes les données de toxicité, quel qu'en soit le type. Elle est d'autant plus marquée sur les données de perturbation endocrine dont la disponibilité est plus parcellaire du fait de leur prise en considération plus récente dans la recherche scientifique et la réglementation.

Outre l'utilisation du croisement et de l'inter-alimentation des réglementations en données de toxicité, une autre opportunité de compléter les jeux de données pourrait résider dans l'utilisation d'une approche d'évaluation croisée (« *read-across* ») des données expérimentales sur les substances dont on connaît bien les similitudes de mode d'action. C'est le cas de nombreuses substances à usage pesticides ou biocides, et de certaines substances estrogéniques (cas par exemple de la classification ED récente du bisphénol B, renforcée par son analogie avec le BPA (ANSES, 2020)).

6 Recommandations relatives à une amélioration du TGD EQS

Les travaux menés depuis 2018 par l'Ineris sur la prise en considération des propriétés de perturbation endocrine avaient permis d'alerter sur le manque d'harmonisation dans la prise en compte du caractère ED lors de l'établissement des EQS et de suggérer la nécessité de développements méthodologiques à ce sujet.

Comme le démontre le Tableau 1 listant les citations qui font référence à la perturbation endocrine dans le TGD EQS (E.C., 2018), ce document fait référence en plusieurs occurrences aux propriétés de perturbation endocrine de certaines substances chimiques comme à une préoccupation particulière à prendre en compte dans la détermination des EQS sans pour autant être prescriptif dans ses recommandations. Notamment, le TGD EQS ne précise pas comment les données de toxicité relatives à ces propriétés ou mode d'action peuvent ou doivent être inclus dans le jeu des données de toxicité disponibles par ailleurs pour la détermination des EQS, et conventionnellement utilisées à cette fin. Par ailleurs, le TGD EQS évoque l'influence de la prise en compte des propriétés ED sur le facteur d'extrapolation appliqué aux données de toxicité, mais les modalités correspondantes ne sont pas précisées.

Les travaux menés par l'Ineris en 2019-2020 avaient démontré que l'évaluation du potentiel ED est un travail – fastidieux dans le cas d'une application stricte du guide européen d'identification des EDC (ECHA/EFSA, 2018) – qui permet de collecter des preuves et données supplémentaires venant compléter le jeu de données des effets apicaux conventionnellement établi et utilisé pour la détermination des NQE (EQS).

Le travail réalisé en 2020-2021 et exposé dans le présent rapport propose une démarche à suivre pour une meilleure prise en compte des propriétés de perturbation endocrinienne dans la détermination des $QS_{\text{water eco}}$ et $QS_{\text{biota sec pois}}$ pour l'établissement des NQE (EQS), selon un logigramme tenant compte des données disponibles dans les dossiers réglementaires et la littérature scientifique. L'intégration d'une telle démarche dans le TGD EQS pourrait permettre de guider les évaluateurs et ainsi d'harmoniser la prise en compte des effets de perturbation endocrinienne dans la détermination de ces valeurs seuils.

Il existe par ailleurs dans le TGD EQS plusieurs citations de la considération des effets de perturbation endocrinienne dans la détermination des NQE (EQS), parmi celles relevées dans le Tableau 1, qui nécessiteraient d'être précisées ou clarifiées pour une amélioration du TGD EQS quant à la considération des effets ED dans la détermination des NQE (EQS) (hétérogénéité de prise en considération entre protection des organismes aquatiques et protection des prédateurs supérieurs vis-à-vis de l'empoisonnement secondaire, contre-indication de certains tests spécifiques de l'identification des EDC, etc.).

7 Conclusions et perspectives

Le travail réalisé en 2020-2021 et exposé dans le présent rapport propose une démarche à suivre pour une meilleure prise en compte des propriétés de perturbation endocrinienne dans la détermination des $QS_{\text{water eco}}$ et $QS_{\text{biota sec pois}}$ pour l'établissement des NQE (EQS) pour les Polluants Spécifiques de l'Etat Ecologiques, selon un logigramme tenant compte des données disponibles dans les dossiers réglementaires et la littérature scientifique. L'intégration d'une telle démarche dans le TGD EQS pourrait permettre de guider les évaluateurs et ainsi d'harmoniser la prise en compte des effets de perturbation endocrinienne dans la détermination de ces valeurs seuils.

Cette proposition mérite d'être mise en application sur un certain nombre de substances bien renseignées pour leurs effets de perturbation endocrinienne (données disponibles et fiables), afin d'être éprouvée et confortée. Aussi, cette méthodologie sera de nouveau appliquée sur plusieurs substances et présentée aux acteurs de l'eau afin d'être considérée au niveau national (valeurs seuils pour les Polluants Spécifiques de l'Etat Ecologique), puis communiquée au niveau européen pour une amélioration de la méthodologie existante.

8 Références

- ANSES (2020). Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'identification en tant que substance extrêmement préoccupante (SVHC) du Bisphénol B pour son caractère de perturbateur endocrinien. (saisine 2019-SA-0221). Anses, Maisons-Alfort. Décembre 2020. <https://www.anses.fr/fr/system/files/REACH2019SA0221.pdf>. p.13.
- ANSES (2021). Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'élaboration d'une liste de substances chimiques d'intérêt en raison de leur activité endocrine potentielle. Méthode d'identification et stratégie de priorisation pour l'évaluation. (saisine 2019-SA-0179). Anses, Maisons-Alfort. Avril 2021. <https://www.anses.fr/fr/content/acc%C3%A9%91%C3%A9rer-l%E2%80%99%C3%A9valuation-des-perturbateurs-endocriniens>. p.26.
- Beausoleil C., Beronius A., Bodin L., Bokkers B.G.H., Boon P.E., Burger M., Cao Y., De Wit L., Fischer A., Hanberg A., Leander K., Litens-Karlsson S., Rousselle C., Slob W., Varret C., Wolterink G. et Zilliacus J. (2016). "Review of non-monotonic dose-responses of substances for human risk assessment." *EFSA Supporting Publications* **13**(5): 1027E.
- C.E. (2000). Directive 2000/60/CE du Parlement Européen et du Conseil du 23 octobre 2000 établissant un cadre pour une politique communautaire dans le domaine de l'eau, JO L 327 du 22.12.2000: 1-86.
- Denver R.J., Hopkins P.M., McCormick S.D., Propper C.R., Riddiford L., Sower S.A. et Wingfield J.C. (2009). "Comparative endocrinology in the 21st century." *Integrative and Comparative Biology* **49**(4): 339-348.
- DK-EPA. (Accession 2021, Dernière mise à jour). "Endocrine Disruptor Lists. <https://edlists.org/>." 2021, <https://edlists.org/>.
- E.C. (2000). Directive 2000/60/EC of the European Parliament and of the Council of 23 October 2000 establishing a framework for Community action in the field of water policy, OJ L 327, 22.12.2000: 1-82.
- E.C. (2004). Commission staff working document on implementation of the Community Strategy for Endocrine Disruptors - a range of substances suspected of interfering with the hormone systems of humans and wildlife (COM(1999) 706)). Reference : SEC(2004) 1372. European Commission, Brussels.
- E.C. (2007a). Commission staff working document on implementation of the "Community Strategy for Endocrine Disruptors" - a range of substances suspected of interfering with the hormone systems of humans and wildlife (COM(1999) 706), COM(2001) 262) and SEC (2004) 1372). Reference : SEC(2007) 1635. European Commission, Brussels. 30.11.2007.
- E.C. (2007b). "Community Strategy for Endocrine Disruptors - a range of substances suspected of interfering with the hormone systems of humans and wildlife", SEC (2007) 1635. Third progress report on the implementation of the Strategy during the period 2004-2006."
- E.C. (2011). Commission staff working paper - 4th Report on the implementation of the "Community Strategy for Endocrine Disruptors" - a range of substances suspected of interfering with the hormone systems of humans and wildlife (COM(1999) 706). Reference : SEC(2011) 1001 final. European Commission, Brussels. 10.8.2011.
- E.C. (2018). Technical Guidance for Deriving Environmental Quality Standards - Guidance Document No. 27 - Updated version 2018. Document endorsed by EU Water Directors at their meeting in Sofia on 11-12 June 2018. <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/d5b2b9b9-32fb-11e8-b5fe-01aa75ed71a1>. p.134+Appendices.
- E.C. (2020). Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committee and the Committee of the Regions - Chemicals Strategy for Sustainability - Towards a toxic-free environment (COM(2020) 667 final). European Commission, Brussels. 14.10.2020. <https://ec.europa.eu/environment/pdf/chemicals/2020/10/Strategy.pdf>.
- ECHA. (Accession Dernière mise à jour). "Évaluation des substances - plan d'action continu communautaire (CoRAP)." https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals/evaluation/community-rolling-action-plan/corap-table/-/dislist/name/-/ecNumber/-/casNumber/-/lec_submitter/-/cse_public_lifecycle/Not+started/haz_detailed_concern/-/.
- ECHA/EFSA (2018). "Guidance for the identification of endocrine disruptors in the context of Regulations (EU) No 528/2012 and (EC) No 1107/2009." *EFSA Journal* **16**(6) : 5311): 135.
- EFSA (2013). "Scientific Opinion on the hazard assessment of endocrine disruptors: Scientific criteria for identification of endocrine disruptors and appropriateness of existing test methods for assessing effects mediated by these substances on human health and the environment." *EFSA Journal* **11**(3): 3132.
- EFSA (2021). "Outcome of the public consultation on the draft EFSA Opinion on the impact of non-monotonic dose responses on EFSA's human health risk assessments." *EFSA Supporting Publications* **18**(10): 6878E.

Gibert Y. et Chung B.-C. (2021). "Fish as a model for endocrine systems." Molecular and Cellular Endocrinology **531**: 111316.

Groshart C. et Okkerman P.C. (2000). Towards the establishment of a priority list of substances for further evaluation of their role in endocrine disruption: preparation of a candidate list of substances as a basis for priority setting. Final report (incorporating corrigenda to final report dated 21 June 2000). BKH Consulting Engineers, Delft, The Netherlands; in association with TNO Nutrition and Food Research, Zeist, The Netherlands p.29.

Hiller-Sturmhöfel S. et Bartke A. (1998). "The endocrine system: an overview." Alcohol health and research world **22**(3): 153-164.

INERIS (2018). Vers une meilleure prise en compte de la perturbation endocrine dans la détermination des Normes de Qualité Environnementale – Phase I : premier état des lieux et catégorisation des substances. Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques., Verneuil-en-Halatte, France, DRC-18-158732-11701A p.28+Annexes.

INERIS (2021). Vers une meilleure prise en compte de la perturbation endocrine dans la détermination des Normes de Qualité Environnementale – Phase II : application du guide européen d'identification des perturbateurs endocriniens pour les pesticides & biocides et implications pour l'établissement des valeurs seuils. Une étude de cas : le tébuconazole. Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques., Verneuil-en-Halatte, France, Ineris - 181216 - 1994313 - v4.0 p.49+Annexes.

IPCP (2017a). Overview Report I: Worldwide initiatives to identify endocrine disrupting chemicals (EDCs) and potential EDCs. July, 2017. Prepared by The International Panel on Chemical Pollution (IPCP).
https://wedocs.unep.org/bitstream/handle/20.500.11822/25633/EDC_report1.pdf?sequence=1&isAllowed=y. p.34.

IPCP (2017b). Overview Report II: An overview of current scientific knowledge on the life cycles, environmental exposures, and environmental effects of select endocrine disrupting chemicals (EDCs) and potential EDCs, July 2017. Prepared by: The International Panel on Chemical Pollution (IPCP).
https://wedocs.unep.org/bitstream/handle/20.500.11822/25634/edc_report2.pdf?sequence=1&isAllowed=y. p.205+Annex.

IPCP (2017c). Overview Report III: Existing national, regional, and global regulatory frameworks addressing Endocrine Disrupting Chemicals (EDCs), July 2017. Prepared by: The International Panel on Chemical Pollution (IPCP).
https://wedocs.unep.org/bitstream/handle/20.500.11822/25636/edc_report3.pdf?sequence=1&isAllowed=y. p.49+Annex.

JRC (2013a). Key scientific issues relevant to the identification and characterisation of endocrine disrupting substances. Report of the Endocrine Disrupters Expert Advisory Group (ED EAG). p.29.

JRC (2013b). Thresholds for Endocrine Disrupters and Related Uncertainties. Report of the Endocrine Disrupters Expert Advisory Group (ED EAG). p.17.

Karthikeyan B.S., Ravichandran J., Aparna S.R. et Samal A. (2020). "DEDuCT 2.0: An updated knowledgebase and an exploration of the current regulations and guidelines from the perspective of endocrine disrupting chemicals." Chemosphere: 128898.

Karthikeyan B.S., Ravichandran J., Mohanraj K., Vivek-Ananth R.P. et Samal A. (2019). "A curated knowledgebase on endocrine disrupting chemicals and their biological systems-level perturbations." Science of the Total Environment **692**: 281-296.

Kavlock R.J., Daston G.P., DeRosa C., Fenner-Crisp P., Gray L.E., Kaattari S., Lucier G., Luster M., Mac M.J., Maczka C., Miller R., Moore J., Rolland R., Scott G., Sheehan D.M., Sinks T. et Tilson H.A. (1996). "Research needs for the risk assessment of health and environmental effects of endocrine disruptors: a report of the U.S. EPA-sponsored workshop." Environmental Health Perspectives **104**(suppl 4): 715-740.

Krewski D., Westphal M., Al-Zoughool M., Croteau M.C. et Andersen M.E. (2011). "New Directions in Toxicity Testing." Annual Review of Public Health **32**(1): 161-178.

Lagarde F., Beausoleil C., Belcher S.M., Belzunces L.P., Emond C., Guerbet M. et Rousselle C. (2015). "Non-monotonic dose-response relationships and endocrine disruptors: a qualitative method of assessment." Environmental Health **14**(1): 13.

Le Roith D., Shiloach J., Roth J. et Lesniak M.A. (1980). "Evolutionary origins of vertebrate hormones: substances similar to mammalian insulins are native to unicellular eukaryotes." Proceedings of the National Academy of Sciences **77**(10): 6184-6188.

MEEM (2016). Plan micropolluants 2016 - 2021 pour préserver la qualité des eaux et la biodiversité. Ministère de l'Environnement, de l'Energie et de la Mer, Ministère des Affaires Sociales et de la Santé, Ministère de l'Agriculture, de l'Agroalimentaire et de la Forêt. <https://www.ecologique-solidaire.gouv.fr/sites/default/files/Plan%20micropolluants%202016->

[2021%20pour%20pr%C3%A9server%20la%20qualit%C3%A9%20des%20eaux%20et%20la%20biodiversit%C3%A9.pdf](#). p.71.

Milla S., Depiereux S. et Kestemont P. (2011). "The effects of estrogenic and androgenic endocrine disruptors on the immune system of fish: a review." *Ecotoxicology* **20**(2): 305-319.

MTESS/MSS (2019). Deuxième Stratégie Nationale sur les Perturbateurs Endocriniens (2019-2022) - Plan d'Actions. Ministère de la Transition Ecologique et Solidaire / Ministère de la Santé et des Solidarités p.60.

OECD (2018). Revised Guidance Document 150 on Standardised Test Guidelines for Evaluating Chemicals for Endocrine Disruption, OECD Series on Testing and Assessment, OECD Publishing, Paris. <https://www.oecd-ilibrary.org/content/publication/9789264304741-en>. p.688.

Parrott J.L., Bjerregaard P., Brugger K.E., Gray Jr L.E., Iguchi T., Kadlec S.M., Weltje L. et Wheeler J.R. (2017). "Uncertainties in biological responses that influence hazard and risk approaches to the regulation of endocrine active substances." *Integrated Environmental Assessment and Management* **13**(2): 293-301.

Petersen G., Rasmussen D. et Gustavson K. (2007). Study on enhancing the Endocrine Disrupter priority list with a focus on low production volume chemicals. Report ENV.D.4/ETU/2005/0028r. DHI water & environment, ENV.D.4/ETU/2005/0028r. 2007.06.04. p.252.

Rhomberg L.R. et Goodman J.E. (2012). "Low-dose effects and nonmonotonic dose-responses of endocrine disrupting chemicals: Has the case been made?" *Regulatory Toxicology and Pharmacology* **64**(1): 130-133.

Slob W. (1999). "Thresholds in Toxicology and Risk Assessment." *International Journal of Toxicology* **18**(4): 259-268.

Vandenberg L.N., Colborn T., Hayes T.B., Heindel J.J., Jacobs D.R., Jr., Lee D.-H., Shioda T., Soto A.M., vom Saal F.S., Welshons W.V., Zoeller R.T. et Myers J.P. (2012). "Hormones and Endocrine-Disrupting Chemicals: Low-Dose Effects and Nonmonotonic Dose Responses." *Endocrine reviews* **33**(3): 378-455.

WHO (2002). Global assessment on the state of the science of endocrine disruptors. World Health Organization, Geneva, WHO/PCS/EDC/02.2 http://www.who.int/ipcs/publications/new_issues/endocrine_disruptors/en/. p.180.

