

Rencontres scientifiques

08
juillet 2019

Maison de la RATP
Espace du Centenaire
189, rue de Bercy - 75012 Paris

Perturbateurs endocriniens

Recherche et perspectives



Projet ERICC

Perturbateurs endocriniens : gérer les risques dans un contexte de manque d'information

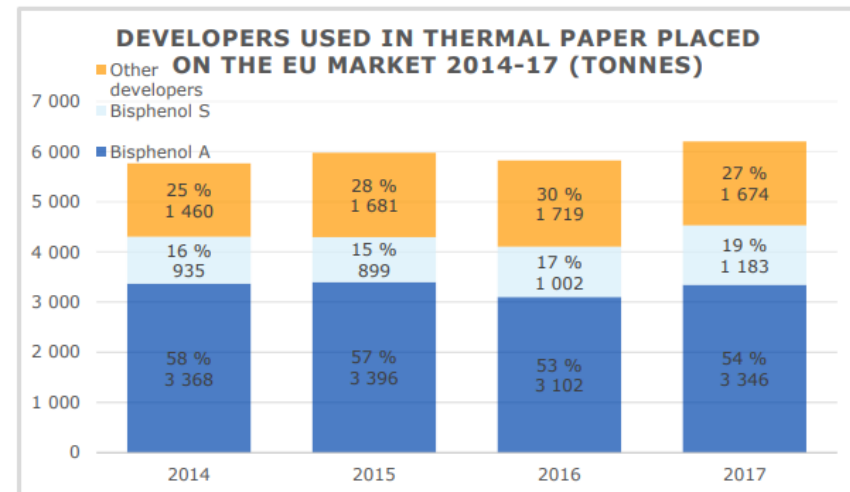
Jean-Marc Brignon (Ineris)
Laura Maxim (CNRS)
Enrico Mombelli (Ineris)
Doris Tan (CNRS)
Jean-Christophe Vergnaud (CNRS)

➤ Les défis de la gestion des risques pour les PE

- Le problème de **l'identification des PE** : Beaucoup de molécules suspectées mais peu avérées PE
- **Complexité de l'évaluation des impacts sanitaires et économiques** :
Expositions à faibles doses, Mécanismes d'action et effets multiples, Impacts sanitaires en termes de maladies chroniques multifactorielles, Très long terme
- **Substituer** par d'autres produits chimiques : quid du **caractère PE des alternatives ?**

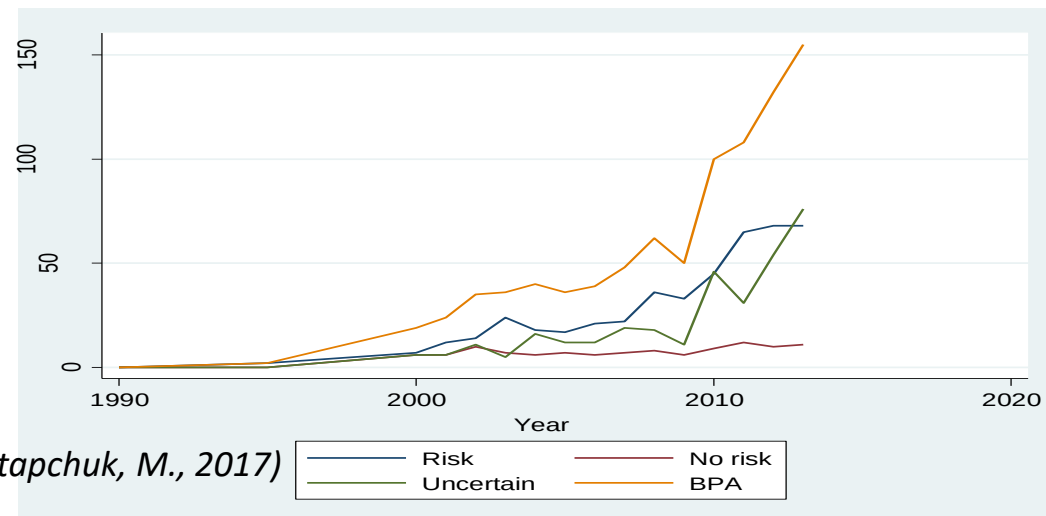
➤ Des outils de gestion des risques réglementaires mal adaptés?

- Evaluation complète et déterministe
Dangers ➡ Exposition ➡ Risques ➡ Impacts (sanitaires, économiques)
- Niveau de preuve toxicologique et épidémiologique
- Asymétrie d'information Substance visée vs. Alternatives (BPA vs. BPS, BPF, ...)
- Pertinence/Efficacité des mesures de gestion?



Graph 2: Developers used in thermal paper placed on the EU market in 2014-17 (total).
Sources: ETPA, non-ETPA manufacturers and Eurostat.

(ECHA, 2018)



(Ostapchuk, M., 2017)

➤ ERICC : exploitation d'approches de modélisation alternatives

- Ré-évaluation de la substitution du Bisphénol A dans les papiers thermiques avec intégration de méthodes n'exigeant pas de données épidémiologiques.
 - Utilisation de méthode Benchmark Dose : extrapolation de relations dose/réponse à partir d'un nombre restreint d'observations toxicologiques
 - Recherche de « fraction de populations à risque » par 2 méthodes :
 - Toxicologique (IPRA) (Voet H. et al., 2007)
 - Base épidémiologique (Bellanger et al. 2015)
 - Modélisation moléculaire et QSAR pour évaluer le caractère PE des alternatives (simulation d'amarrage moléculaire et diffusion transcutanée)
- Résultats en termes d'identification et quantification des dangers, des risques
- Impacts sur la décision de substitution du Bisphénol A basée par l'évaluation des impacts (analyse coûts/bénéfices)
- **Enseignements en termes de gestion des risques**

➤ Modélisation QSAR

« Score PE » et Rapidité de diffusion transcutanée (Kp)

Name	AR	ER alpha	ER beta	GR	LXR	PPAR alpha	PPAR beta	PPAR gamma	RXR alpha	TR alpha	TR beta	Score	Kp Class
BPA	3	2	3	3	0	0	0	2	0	1	2	16	A
BPF	2	2	3	2	0	0	0	2	0	1	2	14	A
D-8	2	2	2	2	0	0	0	1	0	2	2	13	A
BPAP	1	3	3	1	0	0	0	0	0	1	1	10	C
BPS	2	1	3	1	0	0	0	1	0	1	1	10	B
Pergafast (DP 201)	1	1	1	2	1	0	0	1	0	0	1	8	C
D90 (n=1)	0	1	2	1	0	2	0	1	1	0	0	8	-
1,2-diphenoxyethane	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	A

Certaines alternatives aussi ou plus dangereuses que BPA (BPF, B-8, BPAP, BPS)

➤ Fractions de la population présentant un risque

- Comparaison des résultats de 2 méthodes alternatives (IPRA, PAF) avec Dossier Règlementaire

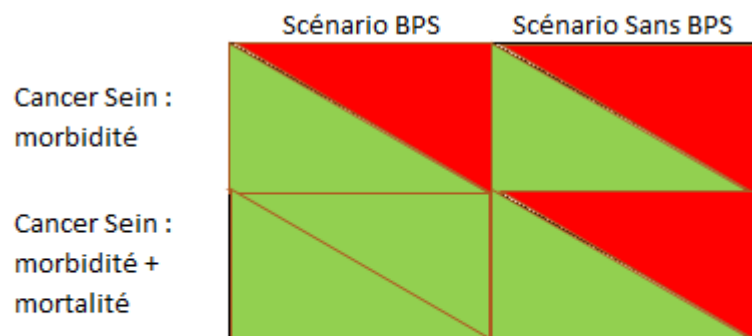
	IPRA (PoCE) %		(ANSES/ECHA, 2015) %		PAF %	
BPA	Agents de caisse	Consommateurs	Agents de caisse	Consommateurs	Agents de caisse	Consommateurs
Glande mammaire	18,8	12,9	1,22	0,1		
Endométriose	2	0	0,1	0,01		
Prise de poids ⁶ (exposition modélisée selon (ECHA, 2015))	18,4	1,5	0,3	0,03	5,8	1,7
Prise de poids (données de biosurveillance)	31,6	6,5				2,7
Cholestérolémie ⁷	20,1	3	0,7	0,07		
BPS	Agents de caisse	Consommateurs	Agents de caisse	Consommateurs	Agents de caisse	Consommateurs
Prise de poids ⁸	60,2	47,9				

Fraction de population présentant les effets sanitaires sélectionnés pour le BPA et le BPS selon trois méthodes d'évaluation

- Résultats trop partiels
- Très forte sensibilité des résultats à la méthode employée

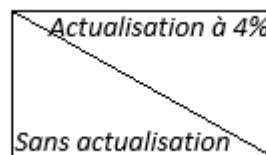
➤ Opportunité (coût / bénéfices) de la substitution du BPA

- **Instabilité** des résultats
- Pas de conclusion possible



**Impact sanitaire Dossier réglementaire
(impact sanitaire du BPS non modélisé)**

Légende :

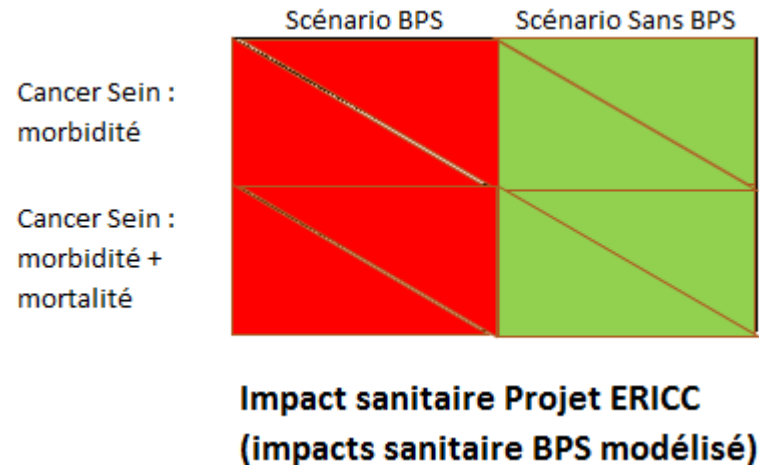
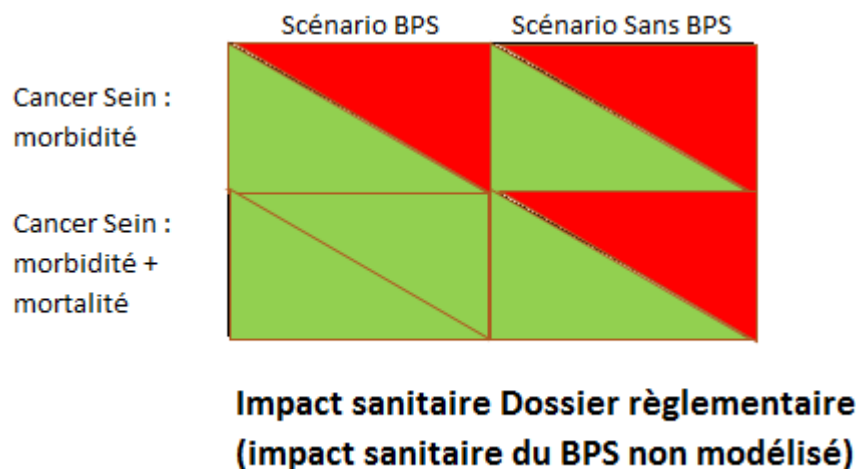


Coûts > Bénéfices

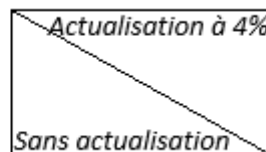
Coûts < Bénéfices

➤ Opportunité (coût / bénéfices) de la substitution du BPA

- Il faut substituer BPA et BPS
- Mais risques des autres alternatives ne sont pas représentés



Légende :



Coûts > Bénéfices

Coûts < Bénéfices

➤ Conclusions et Perspectives

- Outils réglementaires fondés sur l'évaluation des impacts :
 - Trop sensibles à l'incertitude et au manque de connaissance
 - Mobilisent beaucoup de ressources
 - Fournissent des résultats peu fiables

Même si on fait appel à des modèles « non standard »
- Forte focalisation sur certaines molécules emblématiques (BPA)
Manque d'information sur leurs alternatives (Autres BP, D-8, ...)
- Intérêt des modélisation moléculaire/QSAR, mais résultats encore partiels et incomplets (impacts environnementaux de Pergafast,...)
- **Face à la complexité et aux enjeux, évoluer vers une gestion du risque plus basée sur la connaissance des dangers (notamment PE) des produits chimiques**