



Perturbateurs endocriniens : Connaître et prévenir les risques

25 novembre 2021

www.inrs.fr

Intervenantes



Myriam Ricaud

INRS

Département Expertise et conseil technique

Pôle Risques chimiques



Florence Ghezzi-Tournade

INRS

Département Etudes et assistance médicales

Pôle Toxicologie

Sommaire

1	Historique et définition
2	Sources d'exposition
3	Contexte réglementaire
4	Système hormonal
5	Mécanismes d'action et particularités possibles
6	Effets potentiels sur la santé
7	Démarche de prévention
8	Rôle des services de santé au travail
9	Synthèse et conclusion

Historique et définition

Bref historique

- **1991** : Déclaration de consensus (conférence de Wingspread / États-Unis)
« Un grand nombre de produits chimiques de synthèse libérés dans la nature sont capables de **dérégler le système endocrinien des animaux et de l'homme**. Les conséquences de tels dérèglements peuvent être graves, en raison du rôle de premier plan que les hormones jouent dans le développement de l'organisme. »

⇒ Proposition du terme « **Perturbateur endocrinien** »

- **Depuis** : question majoritairement associée à des produits de consommation courante (médicaments, produits alimentaires, cosmétiques...)
 - Problématiques environnementales
 - Inquiétudes concernant la santé publique



Enjeux

Enjeux sanitaires

Enjeux environnementaux

Enjeux scientifiques

Santé publique

Santé au travail



Ne pas négliger les enjeux en santé au travail !

En milieu professionnel :

- ▶ Expositions possibles des salariés à de nombreux PE
- ▶ Fréquence et niveau des expositions potentiellement plus élevés que dans la population générale

Définition

La définition des perturbateurs endocriniens fait l'objet de débats au niveau international :

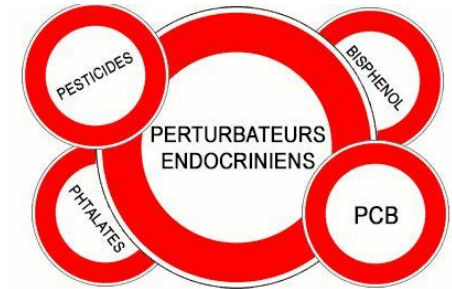
Selon l'OMS « **un perturbateur endocrinien est une substance, ou un mélange de substances, qui altère les fonctions du système endocrinien et de ce fait induit des effets néfastes dans un organisme intact, chez sa progéniture ou au sein de (sous)-populations...** » (2002)



!!! Les substances qui ont une action sur le système hormonal ne sont pas toutes qualifiées de perturbateurs endocriniens. Seules les substances entraînant un effet délétère ou une pathologie sont considérées comme des perturbateurs endocriniens.

!!! Toutes les substances toxiques pour la reproduction ne sont pas nécessairement des perturbateurs endocriniens.

Perturbateurs endocriniens



Plusieurs grandes familles de PE :

- Alkylphénols
- Phtalates
- Parabènes
- Dioxines
- Bisphénols
- Composés perfluorés (PFOA, PFOS...)*
- Composés polybromés
- Résorcinol
- Triclosan et triclocarban
- Ethers de glycol (phénoxyéthanol...)
- Polychlorobiphényles (PCB)
- Métaux lourds (plomb, cadmium...)
- Formaldéhyde

...

*Acide perfluorooctanoïque (PFOA), acide perfluorooctanesulfonique (PFOS)

Sources d'exposition

Secteurs industriels concernés

L'exposition professionnelle aux perturbateurs endocriniens concerne de nombreuses activités professionnelles.



Principales activités professionnelles

Principales activités concernées	Catégories de produits	Exemples de perturbateurs endocriniens
Agroalimentaire	Agents conservateurs, anti-oxydants, parfums, etc.	Hydroxytoluène butylé (BHT), Hydroxyanisole butylé (BHA), Méthylparabène, etc.
Cosmétique	Agents anti-UV, parfums, etc.	2-Ethyl-hexyl-4-méthoxycinnamate, Méthylsalicylate, etc.
Plasturgie et caoutchouc	Plastifiants, monomères, retardateurs de flamme, etc.	Bisphénol A, Résorcinol, Phtalate de diéthyle (DEP), Naphtalène, etc.
Energie	Additifs pour l'essence	Méthyl tert-butyl éther (MTBE), Ethyl tert-butyl éther (ETBE), etc.
Textile et ameublement	Retardateurs de flamme	Chloroalcane paraffinés, Composés perfluorés, etc.
Chimie (peintures, encres, vernis, etc.)	Solvants, biocides, agents fixateurs, etc.	Méthyl p-Hydroxybenzoate, Acide borique, Perchloroéthylène, Octaméthylcyclotétrasiloxane, etc.
Bâtiments et travaux publics (dalles, enduits, peintures, etc.)	Retardateurs de flamme, solvants, etc.	Phtalate de butyle et de benzyle (BBP), Polybromodiphényléthers (PBDE), etc.
Commerce	Additifs révélateurs (tickets de caisse)	Bisphénol A, Bisphénol S, etc.
Entretien espaces verts	Produits phytosanitaires (fongicides, herbicides)	Deltaméthrine, Terbutryn, etc.
Nettoyage industriel	Détergents	Nonylphenol, etc.
Traitement des déchets	Retardateurs de flamme	Polychlorobiphényles (PCB), Polybromodiphényléthers (PBDE), etc.

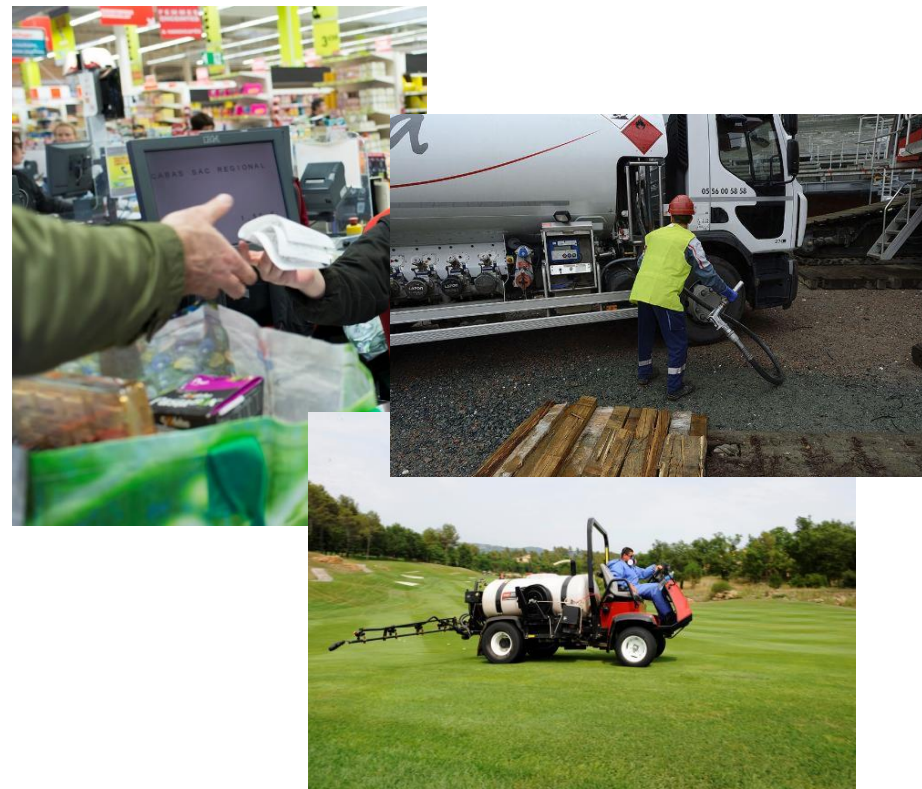
Situations d'exposition professionnelle

- 🔍 **Fabrication et utilisation de matières premières** : plastifiants et monomères dans la plasturgie, solvants dans l'industrie chimique...
- 🔍 **Production et mise en œuvre de divers produits contenant des PE** : peintures, colles, vernis, essences, détergents, pesticides, produits cosmétiques et pharmaceutiques, textiles, emballages...
- 🔍 **Manipulation de déchets ou de sous-produits générés par certains procédés** : émissions lors de l'épandage routier, du nettoyage de fours, du démantèlement d'anciens transformateurs électriques...



Voies d'exposition professionnelle

- ☑ Par **inhalation** de fumées et de vapeurs
- ☑ Par **ingestion**, en portant les mains ou des objets contaminés à la bouche
- ☑ Par **voie cutanée** suite à la présence de produits sur la peau



Contexte réglementaire



SNPE 2 se structure autour de trois axes :

1. Former et informer, pour que chacun puisse agir en connaissance de cause
2. Protéger l'environnement et les populations
3. Améliorer les connaissances en accélérant la recherche, notamment sur les impacts des PE sur la santé

9) Guider l'action de l'industrie pour substituer et protéger	
Action 35	Mobiliser les entreprises dans une démarche d'innovation technologique, organisationnelle et de service autour de la substitution des PE
Action 36	Promouvoir la substitution au sein des structures d'animation de R&D et auprès des opérateurs. Notamment, impliquer les pôles de compétitivité ou les centres techniques concernés en les encourageant à prendre en compte cette thématique dans leurs actions
Action 37	Contribuer aux travaux de l'ECHA relatifs à la substitution des substances PE
Action 38	Intégrer la problématique PE dans les démarches de prévention du secteur du nettoyage et élargir cette démarche à d'autres secteurs d'activités
Action 39	Pour les PE identifiés : établir des valeurs limites d'exposition professionnelle et/ou des indicateurs biologiques d'exposition dérivés des effets PE si cela est pertinent
Action 40	Susciter des engagements volontaires des industriels et des distributeurs pour supprimer ou substituer, dans les produits de consommation courante, les substances pouvant présenter des propriétés de perturbation endocrinienne, informer les consommateurs par la diffusion de messages de prévention

Code du travail

- **Prévention des risques associés aux PE :**
 - Principes généraux de prévention (articles L. 4121-1 et suivants)
 - **Règles particulières applicables aux ACD définis réglementairement comme CMR** (articles R. 4412-59 à R. 4412-93)
- Dispositions spécifiques pour les **femmes enceintes et allaitantes :**
 - Interdiction de les affecter ou de les maintenir à des postes de travail les exposant à des PE classés toxiques pour la reproduction (article D. 4152-10) :
 - ⇒ de catégorie 1A ou 1B
 - ⇒ de catégorie supplémentaire de danger pour les effets sur ou via l'allaitement – mention de danger H 362 au sens du règlement CLP

Règlement Reach

Enregistrement, évaluation et autorisation des substances chimiques : règlement (CE) 1907/2006



- Prévoit que :
 - « **les substances possédant des propriétés perturbant le système endocrinien et présentant un niveau de préoccupation équivalent aux substances CMR (cancérogènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction) puissent être identifiées comme des substances extrêmement préoccupantes (SVHC) »**
 - ↳ Obligation pour l'industriel de notifier à l'ECHA la présence de la substance dans les articles en contenant plus de 0,1% et d'indiquer sa présence aux utilisateurs d'articles en contenant plus de 0,1%
 - ↳ Possibilité d'une mise à autorisation qui limite certains usages en les conditionnant à l'octroi d'une autorisation temporaire et renouvelable (➔ aboutir à une substitution des usages concernés)

Règlement CLP

Classification, étiquetage et emballage des substances / mélanges : règlement (CE) 1272/2008

- **Perturbation endocrinienne : pas une classe de danger**
 - Evolutions annoncées en mars 2021, deux catégories envisagées avec séparation santé humaine et environnement :
 - > Catégorie 1 (PE avérés ou présumés)
 - > Catégorie 2 (PE suspectés)
- ⇒ **Pas d'étiquetage spécifique pour l'instant**
- Etre vigilant avec les substances présentant les mentions de danger :
 - H360 (reprotoxiques de catégorie 1A et 1B)
 - H361 (reprotoxiques de catégorie 2)
 - H362 (effets via ou sur l'allaitement)



!!! Toutes les substances reprotoxiques ne sont pas nécessairement des PE

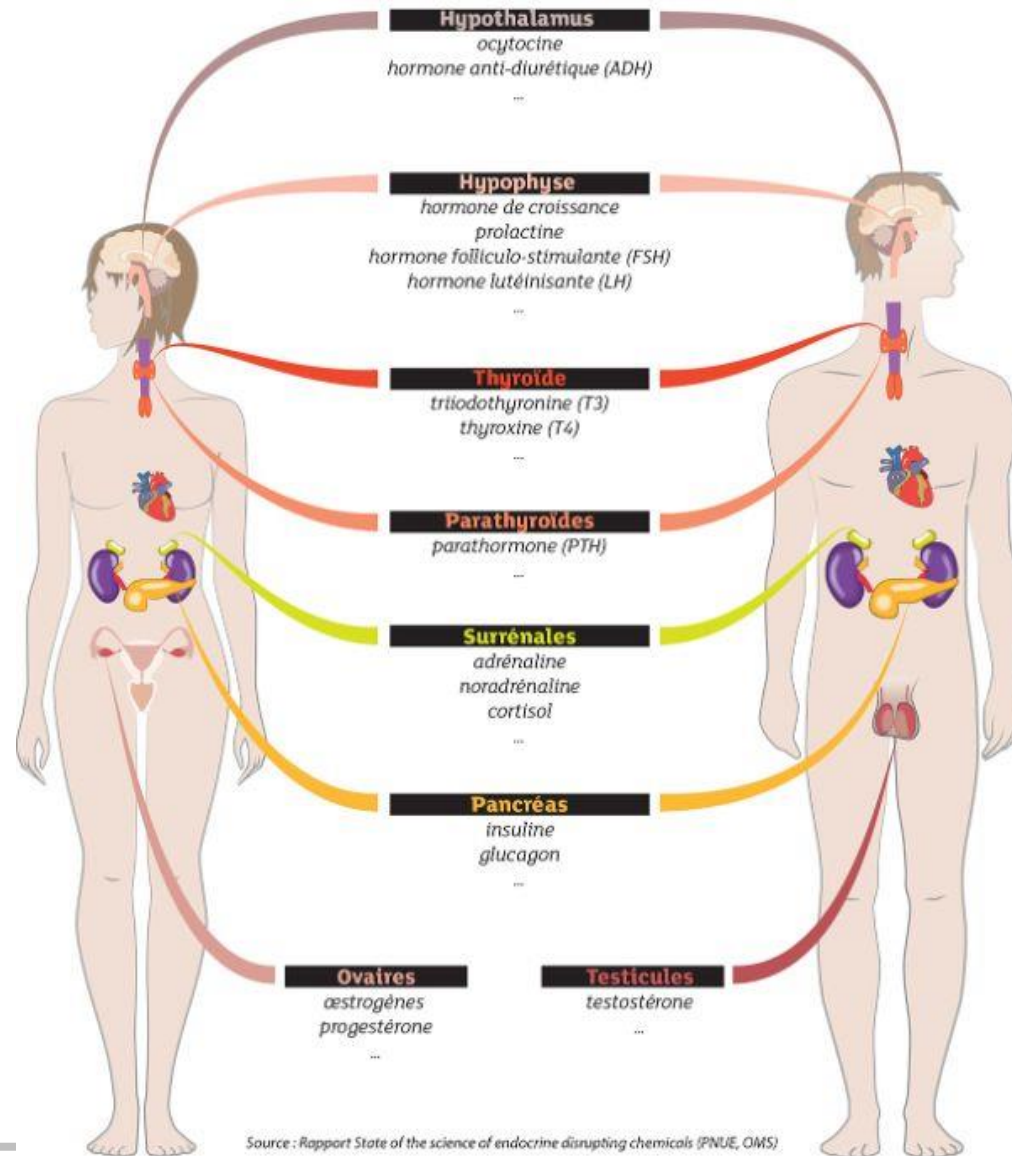
Règlements sectoriels



- **Phytopharmaceutiques** : règlement (CE) 1107/2009
- **Biocides** : règlement (CE) 528/2012
 - **Seuls règlements à prévoir explicitement d'exclure des substances présentant des effets perturbateurs endocriniens** : « une substance active ne peut être approuvée que si elle n'est pas considérée comme ayant des effets perturbateurs sur le système endocrinien, pouvant être néfastes pour l'homme »
- **Cosmétiques** : règlement (CE) 1223/2009
 - Aucune disposition spécifique relative aux PE
 - Prévoit cependant une révision lorsque des critères d'identification auront été adoptés

Systeme hormonal

Systeme endocrinien ou hormonal

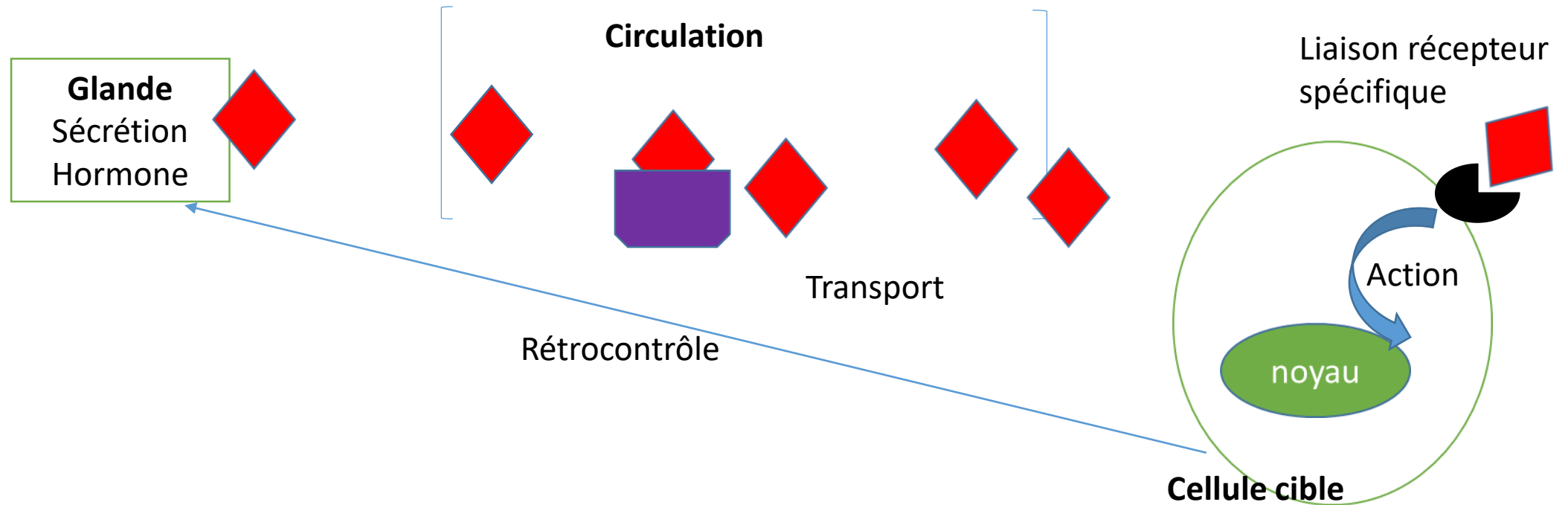


Source : Rapport State of the science of endocrine disrupting chemicals (PNUE, OMS)

- Rôles++ fonctionnement organisme

- Reproduction
- Développement
- Métabolisme
- Équilibre hydro-électrolytique
- Pression artérielle
- Température corporelle
- ...

Action de l'hormone

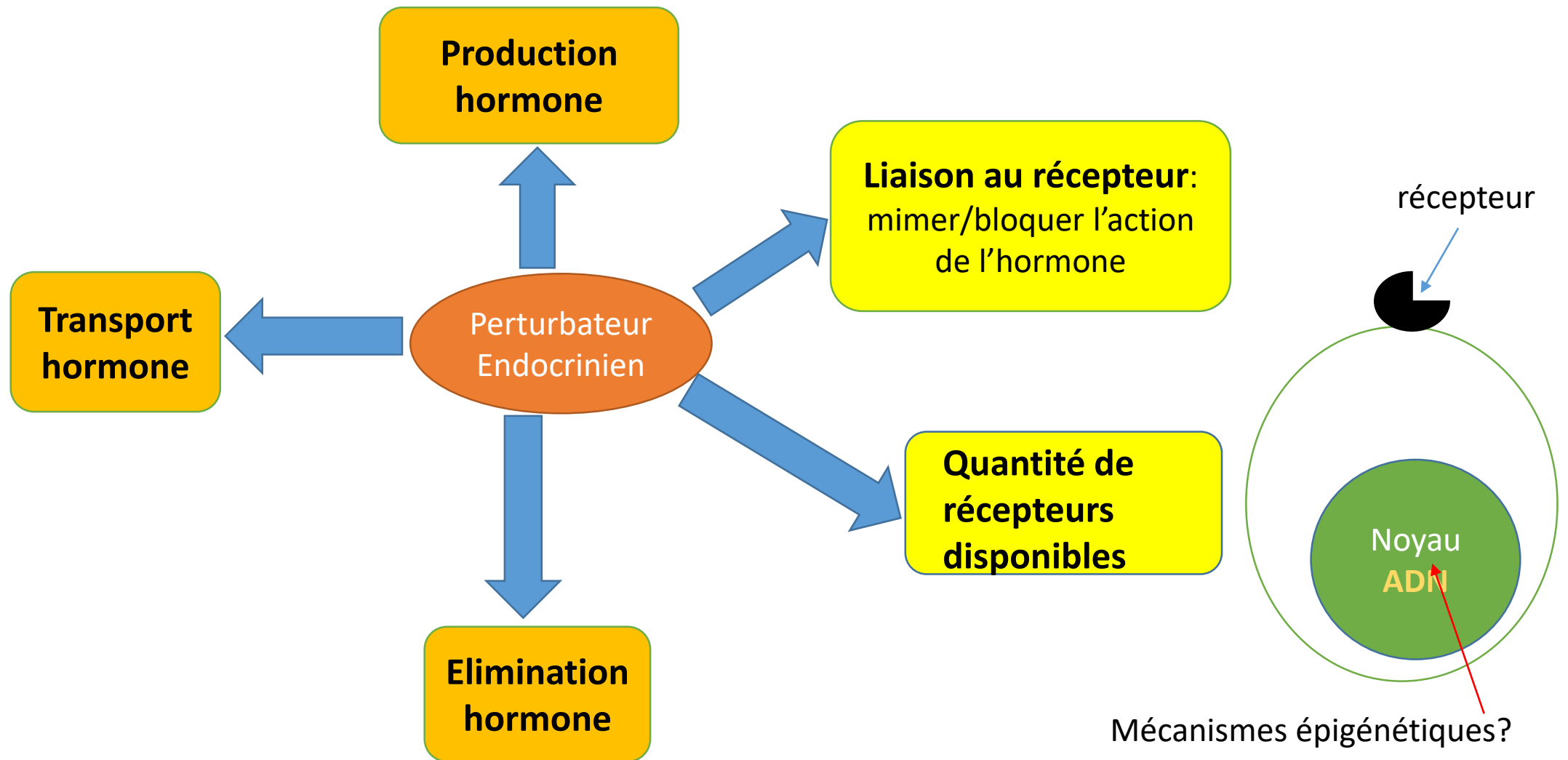


Caractéristiques des hormones

- Système complexe
- Moments de sécrétion
- Faibles doses, gamme physiologique
- Importance des récepteurs

Mécanismes d'action et particularités possibles

Mécanismes d'action possibles des PE

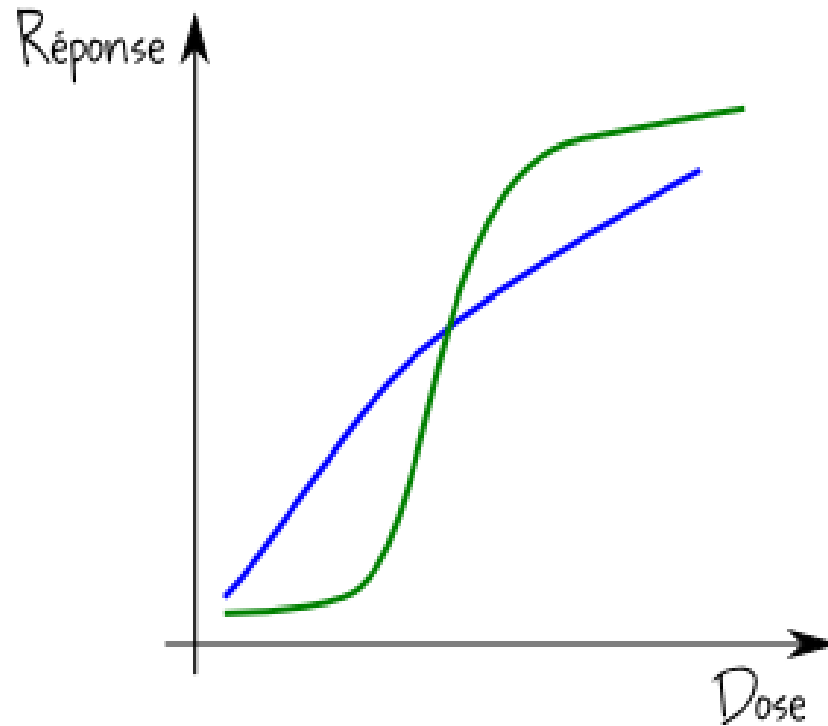


Particularités possibles

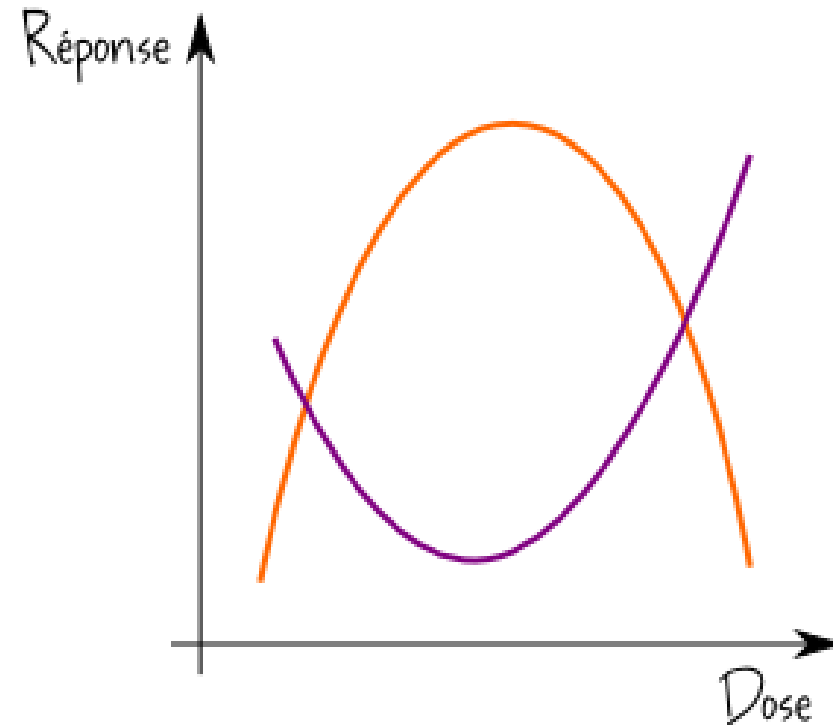
- Dose d'exposition :
 - Effet faible dose
 - Relation dose-réponse non monotone
- Effet cocktail
- Effet sur la descendance : effets transgénérationnels
- Moment d'exposition : fenêtre de vulnérabilité

Relation dose-réponse non monotone

Courbes monotones



Courbes non-monotones

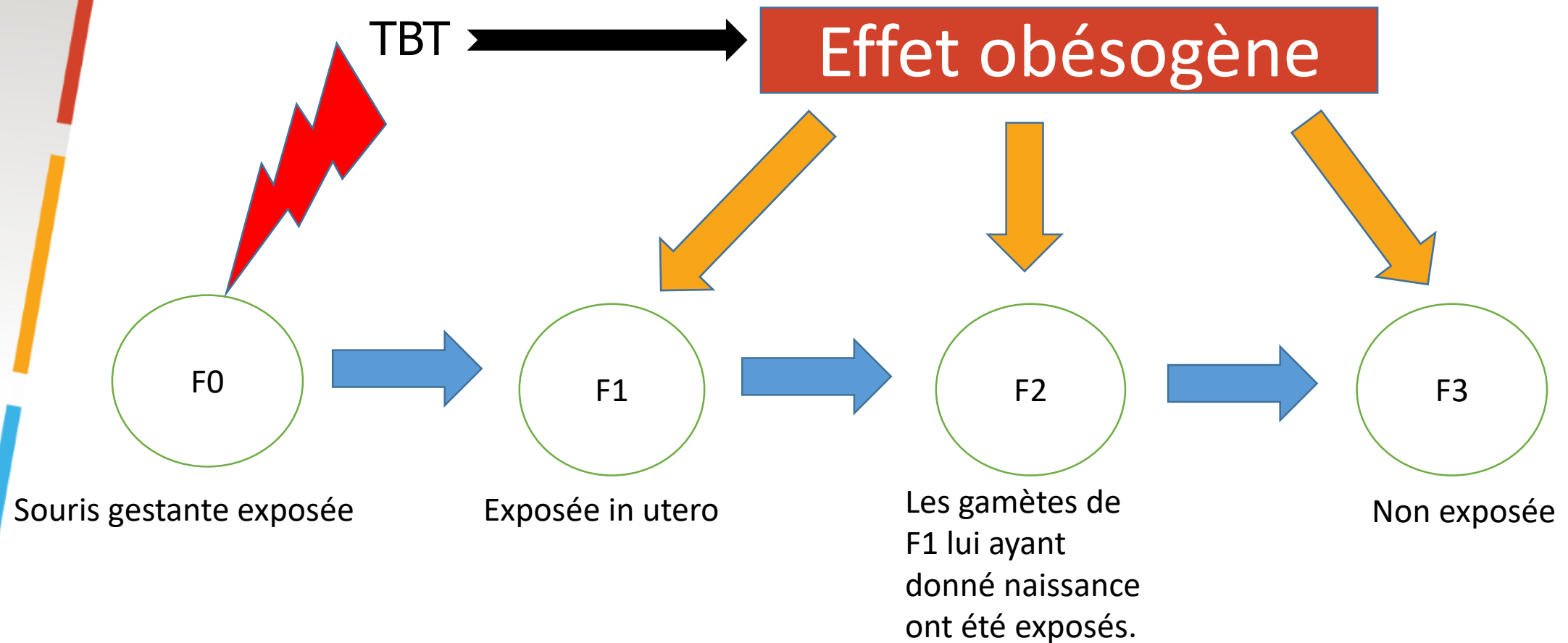


Effet cocktail

- Effets pouvant s'additionner, se renforcer (synergie) ou s'inhiber (antagonisme)
- **Hypospadias chez rats exposés in utero à 2 phtalates*** (BBP et DBP) :
 - pas d'hypospadias dans les groupes exposés à une seule substance
 - 50% d'hypospadias dans le groupe ayant reçu le mélange

*Howdeshell KL, Rider CV, Wilson VS, Gray Le Jr Mechanisms of action of phthalate esters, individually and in combination, to induce abnormal reproductive development in male laboratory rats. *Envir Res.* 2008; 108 (2): 168-76

Effet transgénérationnel



Chamarro-Garcia R, Sahu M, Abbey RJ, Laude J, Pham N, Blumberg B. Transgenerational Inheritance of Increased Fat Depot Size, Stem Cell reprogramming, and hepatic steatosis elicited by prenatal exposure to the obesogen tributyltin in mice. *Environ Health Perspect* 2013. 121:359-66.

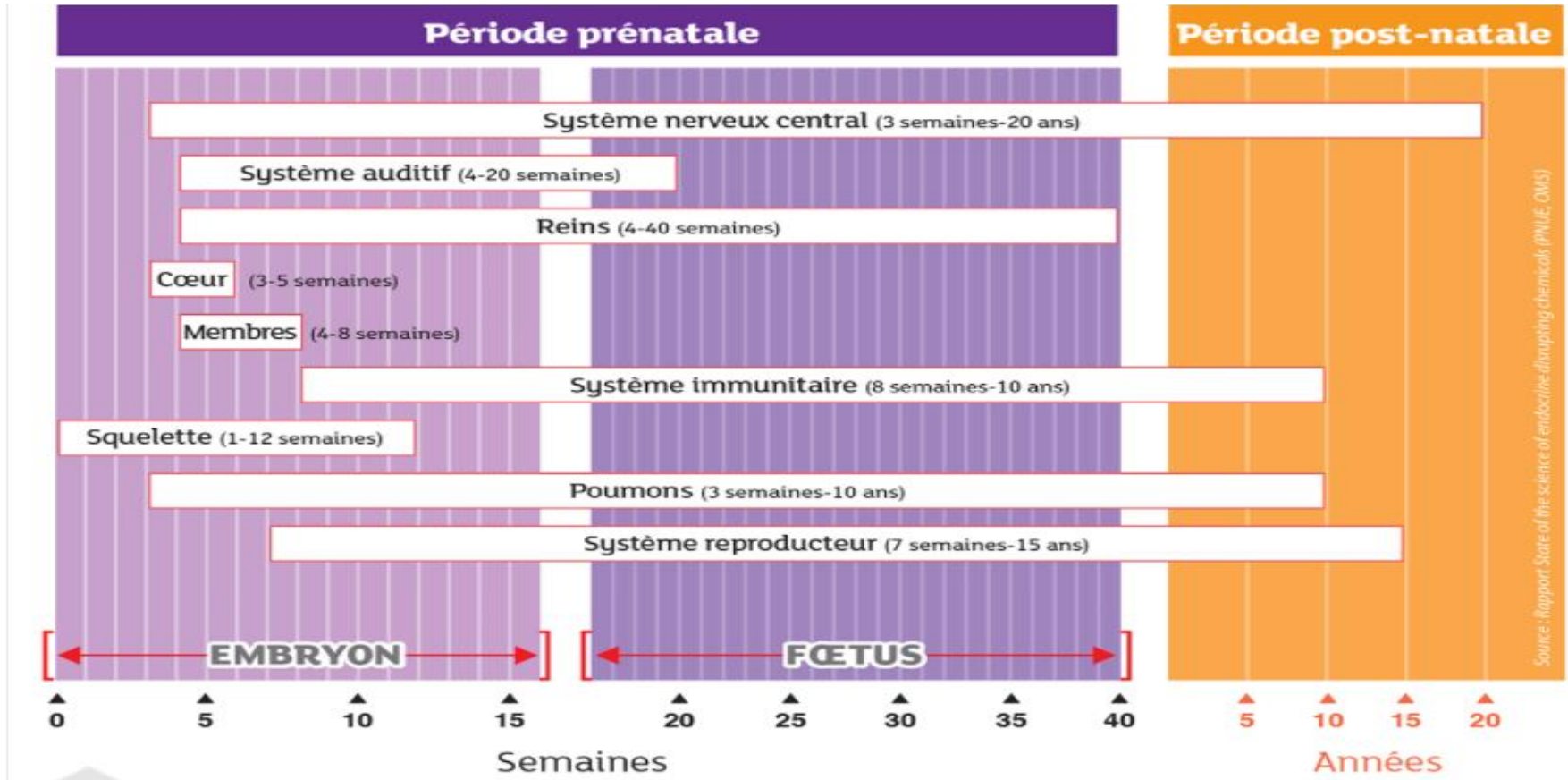
Période de vulnérabilité/susceptibilité

➤ Développement prénatal +++



- Enfance : poursuite de la maturation, notamment système nerveux central
- Puberté : maturation sexuelle

Périodes de vulnérabilité



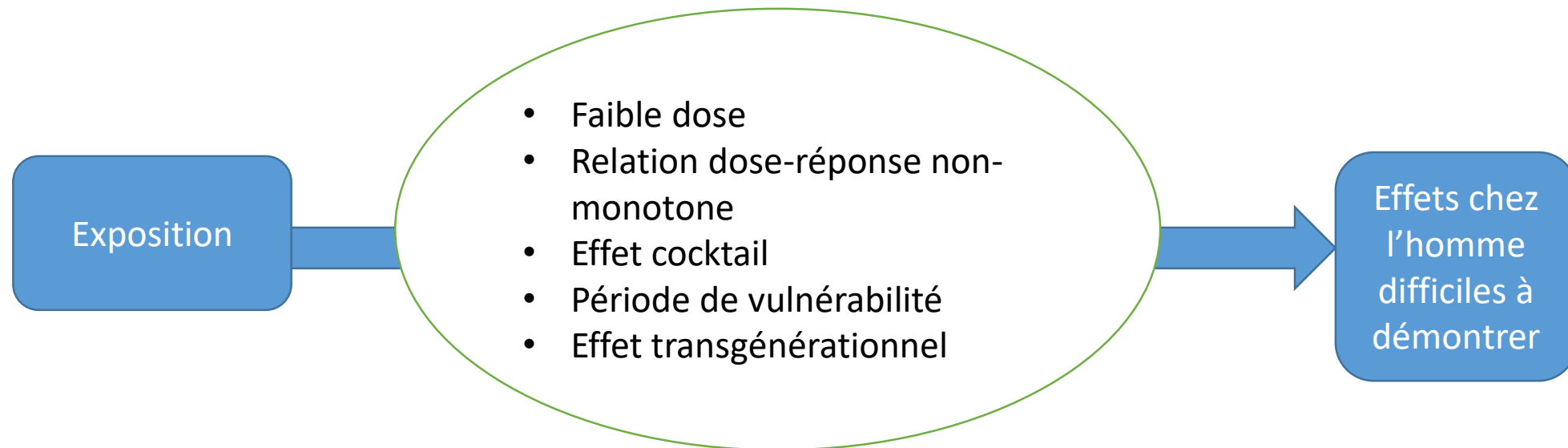
© Atelier Causse

Périodes de vulnérabilité aux perturbateurs endocriniens des principaux organes et systèmes chez l'homme

Effets potentiels sur la santé

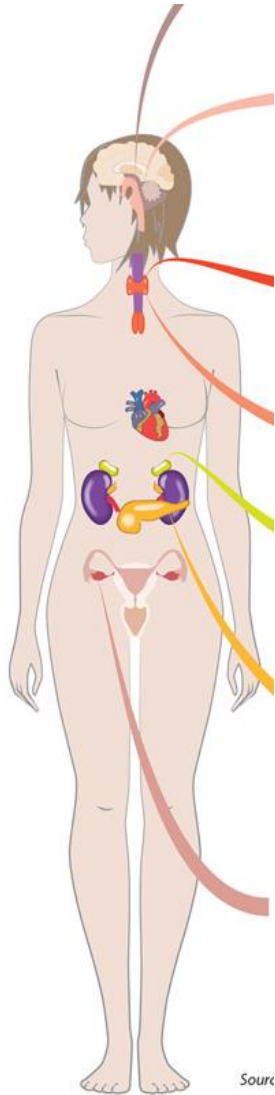
Effets potentiels sur la santé

➤ Données limitées chez l'homme



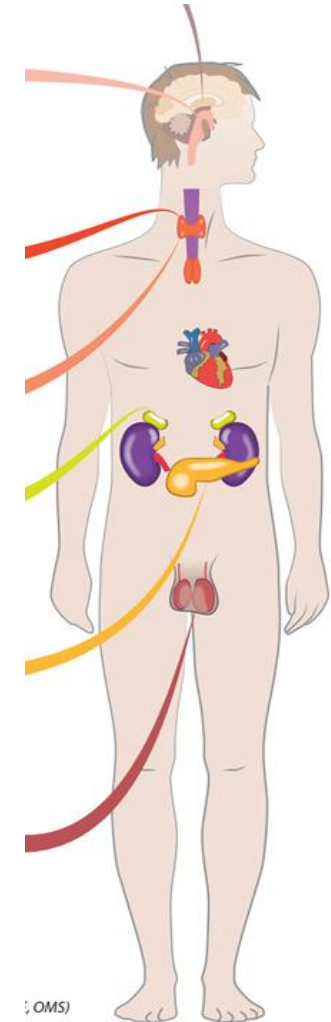
➤ Existence de données expérimentales

Systeme reproducteur...

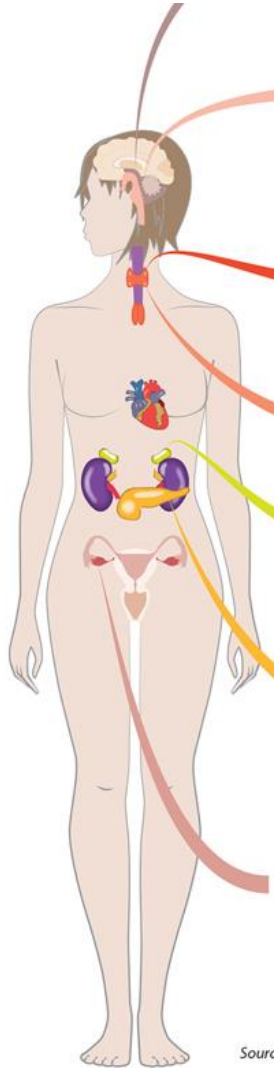


- Puberté précoce
- Endométriose
- Anomalies de l'ovaire (syndrome des ovaires polykystiques)

- Diminution de la qualité du sperme
- Baisse de la testostérone
- Malformations appareil urogénital (*hypospadias, cryptorchidie*)



...mais pas seulement



Troubles métaboliques

- Obésité
- Diabète de type 2
- Troubles de la fonction thyroïdienne

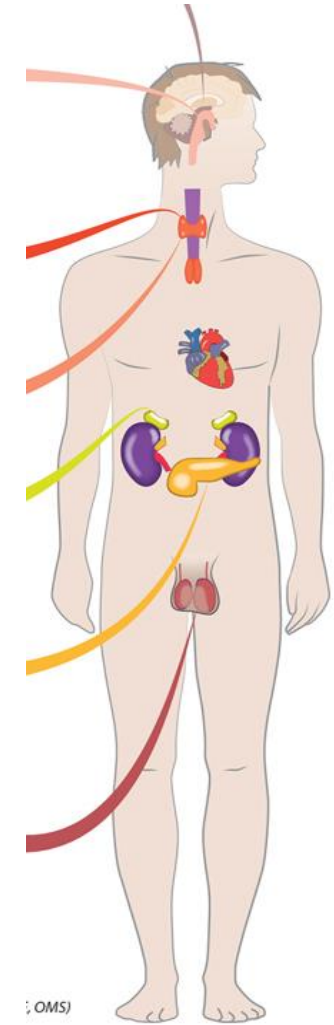
Cancers hormono-dépendants

- Sein, utérus, ovaire
- Prostate, testicule

Troubles du développement :

- Prématurité
- Faible poids de naissance
- Troubles du développement cérébral
- Troubles du comportement (autisme, hyperactivité...)

...



Démarche de prévention

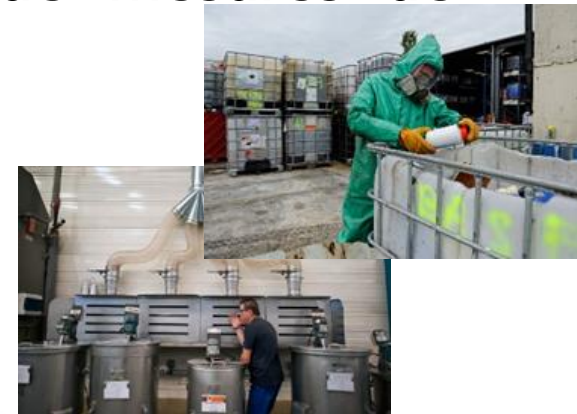
Repérage et identification



- Nombreuses listes de PE avérés ou potentiels
 - Etablies selon différents critères et poursuivant des objectifs divers
 - 27 initiatives - environ 2000 substances chimiques
(listes publiées par la CE, initiatives nationales et non gouvernementales)
- **Anses : liste de 906 substances d'intérêt** du fait de leur activité endocrinienne avérée ou potentielle (avril 2021)
 - Associée à une stratégie de priorisation ► **16 substances prioritaires**
<https://www.anses.fr/fr/system/files/REACH2019SA0179Ra-1.pdf>
 - Méthodologie développée pour déterminer si une substance est un PE avéré, présumé ou suspecté
<https://www.anses.fr/fr/system/files/REACH2019SA0179Ra.pdf>

Substitution et protection collective

- **Intégrer les PE dans une approche globale d'évaluation et de prévention des risques chimiques en entreprise**
 - Démarche pour les PE analogue à celle déployée pour les CMR
 - **Supprimer les PE ou les remplacer par des substances présentant un risque moindre**
 - Attention à ne pas déplacer les risques lors de la substitution
 - A défaut, limiter l'exposition par la mise en place de mesures de **protection collective**
 - Par exemple : ventilation et assainissement de l'air, système clos, mécanisation, automatisation...
- En complément, utiliser des équipements de protection individuelle



Mesures organisationnelles

- **Instaurer des mesures organisationnelles :**
 - Procédures de travail bien définies (notices de poste)
 - Interdiction d'accès à certaines zones au personnel non habilité...
- **Former et informer les salariés sur les risques et leur prévention,** en l'état actuel des connaissances
 - En particulier ceux en âge de procréer
- **Pour les femmes enceintes ou ayant un projet de grossesse potentiellement exposées à des PE :**
 - Les encourager à contacter leur service de santé au travail



Points clefs



- **Repérer les PE**

- ✎✎ Faire évoluer la classification et l'étiquetage pour mieux identifier les PE

- **Traiter les PE comme des agents chimiques CMR**

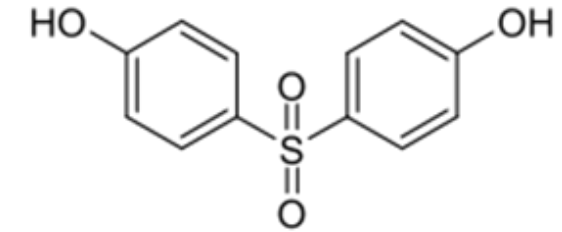
- ✎✎ Supprimer les risques. A défaut, limiter les expositions à un niveau aussi bas que possible

- **Privilégier la substitution, mais demeurer vigilant quant au choix du produit de remplacement**

- ✎✎ Ne pas substituer par des substances pour lesquelles les données toxicologiques sont lacunaires

Étude de cas

Bisphénol S (BPS)



- Un des principaux substituts au bisphénol A (BPA) dans les papiers thermiques
 - Exposition environnementale au BPS attestée par des données de biométrie urinaire (population non professionnellement exposée)
 - Augmentation de l'excrétion urinaire de BPS chez les agents de caisse due à la manipulation quotidienne de papiers thermiques
- ⇒ Papier thermique = source d'exposition professionnelle au BPS
- Effets toxiques du BPS potentiellement similaires à ceux du BPA (rares données toxicologiques)

!!! Proscrire la substitution du BPA par le BPS



Rôle du service de santé au travail

Rôle du service de santé au travail

- Conseil et appui de l'employeur :
 - Sensibilisation au danger des perturbateurs endocriniens
 - Mise en place de la démarche de prévention
 - Informer / former les salariés
- Conseil à l'employeur pour la prise en compte de la situation particulière des femmes enceintes dans le cadre de l'évaluation des risques professionnels formalisés dans le DUER
- Suivi individuel des salariés

Modalités du suivi individuel

- Sur le plan réglementaire :
pas de suivi médical spécifique aux PE
- Si perturbateur endocrinien classé **CMR 1A ou 1B**
=> Suivi individuel renforcé

Lors des visites et examens initiaux et périodiques

- **Recueillir et tracer les expositions** dans dossier médical
- **Inform**er sur dangers des PE (hommes et femmes) + moyens de prévention
- **Recueillir données médicales potentiellement en lien avec les expositions + orienter vers le spécialiste si nécessaire :**
 - Maladies métaboliques
 - Pathologies gynécologiques (endométriose) et obstétricales
 - Difficultés de conception (homme et femme)
 - Fausses couches, prématurité, troubles du développement chez les enfants
 - ...
- **Conseiller les femmes en âge de procréer le plus tôt possible :**
signaler grossesse au médecin du travail + déclarer grossesse à l'employeur
- **Si besoin, adapter le poste :** aménagement, éviction (le professionnel de santé orientera vers le médecin du travail le cas échéant)

Examens paracliniques

- **Surveillance biologique de l'exposition professionnelle :**

Intérêts :

Prise en compte de toutes les voies d'exposition

Traçabilité exposition (niveaux collectif et individuel)

Efficacité mesures de prévention en place

Limites :

Peu de valeurs pour les populations de travailleurs

Tenir compte des apports extraprofessionnels le cas échéant

Selon les substances: voir Biotox

Par exemple :

BPA : dosage de BPA urinaire

DEHP : dosage de métabolites urinaires du DEHP

Examens paracliniques


- **Recherche d'effets :**

Pas de consensus

A discuter selon :

- Profil toxicologique de la substance : effets sur la santé, organes-cibles
- Les conditions et niveaux d'exposition
- Points d'appel à l'interrogatoire ou à l'examen clinique

Femme enceinte ou allaitante

- **Interdiction d'exposer** femme enceinte ou allaitante à substance ou mélange :
- Toxiques pour la reproduction 1A ou 1B 
- Catégorie supplémentaire effets via ou sur allaitement (**H362**, pas de pictogramme) : peut être nocif pour les bébés nourris au lait maternel
- **Changement temporaire d'affectation de la salariée enceinte** en cas d'exposition à des risques particuliers
- **Sensibilisation à déclaration précoce** de grossesse
- **Suivi individuel adapté** : à l'issue de tout examen, orientée systématiquement vers médecin du travail (adaptation de poste, changement d'affectation si besoin)



Conclusion

CONCLUSION

- Expositions professionnelles aux PE multiples et variées dans de très nombreux secteurs d'activité
- Incertitudes demeurent sur effets des perturbateurs endocriniens sur la santé humaine MAIS données expérimentales = signaux d'alerte forts
- Ne pas attendre pour agir => prévention à mettre en place
- Caractéristiques des PE => prévention comme pour CMR (supprimer, à défaut limiter les expositions au niveau le plus bas possible)
- Repérage reste une étape difficile, mais en cours d'amélioration



Pour aller plus loin

- Dossier web INRS « Les perturbateurs endocriniens », 2021
<https://www.inrs.fr/risques/perturbateurs-endocriniens/ce-qu-il-faut-retenir.html>
- Perturbateurs endocriniens : quels enjeux pour la prévention ?, INRS, ED 8001, 2018
- Perturbateurs endocriniens, mieux les connaître pour prévenir les risques en milieu de travail, INRS, ED 6377, 2020
- Bisphénol S dans le papier thermique : quelle exposition cutanée pour les agents de caisse ?, INRS, RST 161, TF 277, 2020
- Les retardateurs de flamme dans les filières de traitement des DEEE, INRS, HST 261, 2020
- Perturbateurs endocriniens en milieu de travail : priorité à la surveillance et à la recherche, INRS, HST 245, NT45, 2016
- Evaluation de l'exposition professionnelle au phtalate de di-(2-Ethylhexyle), DEHP, INRS, HST 206, ND 2266, 2007
- Surveillance biologique de l'exposition au phtalate de di (2-Ethylhexyle) dans 6 entreprises françaises, INRS, RST133. TF205, 2013
- Perturbateurs endocriniens : contexte, dangers, sources d'exposition et prévention des risques en milieu professionnel, INRS, RST 148, TC156, 2016
- Fiches toxicologiques INRS : bisphénol A (FT 279), bisphénol S (FT 297), PCB (FT 194), MTBE (FT 242), Résorcinol (FT 178), acide borique (FT 138)...
- Demeter (Documents pour l'évaluation médicale des produits toxiques vis-à-vis de la reproduction), INRS
<https://www.inrs.fr/publications/bdd/demeter.html>
- Biotox (Guide biotoxicologique pour les médecins du travail), INRS <https://www.inrs.fr/publications/bdd/biotox.html>



Si des questions subsistent...

- Découvrez l'ensemble de nos supports sur <https://www.inrs.fr/>
- Posez vos questions sur le site de l'INRS <https://www.inrs.fr/footer/contact.html>



Notre métier, rendre le vôtre plus sûr

Merci de votre attention



www.inrs.fr

YouTube

