

Perturbateurs endocriniens: état des connaissances et enjeux pour la prévention en santé au travail

Journée thématique de l'ADEREST *

Paris, 9 juin 2023


 EN RÉSUMÉ

AUTEURS:

R. Pons, E. Bourgard, H. Samba, département Épidémiologie en entreprise, INRS

L'Association pour le développement des études et recherches épidémiologiques en santé travail (ADEREST) a organisé une journée scientifique sur les perturbateurs endocriniens (PE) au travail, qui a rassemblé plus d'une centaine de médecins du travail, épidémiologistes, chercheurs, préventeurs et étudiants. Les interventions ont porté sur les connaissances actuelles en toxicologie et en épidémiologie, sur le contexte réglementaire européen et français et sur les enjeux en milieu professionnel. Plusieurs initiatives ont ensuite été présentées et portaient sur l'identification et le repérage des PE en entreprise mais également sur la prévention des troubles de la reproduction pouvant être associés à des expositions environnementales ou professionnelles aux PE.

MOTS CLÉS

Perturbateur endocrinien / Produit chimique / Risque chimique / Réglementation / CMR / Produit cancérigène mutagène et reprotoxique

*Association pour le développement des études et recherches épidémiologiques en santé travail

LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS, DE QUOI PARLE-T-ON ?

Pour introduire le concept de perturbateur endocrinien (PE), **R. Barouki (Université Paris Cité)** a articulé son intervention autour d'une présentation générale de la santé environnementale et de la perturbation endocrinienne. L'environnement, au regard des effets sur la santé, peut être défini, dans son acception la plus large, comme tout ce qui n'est pas génétique. Cela comprend donc l'environnement de travail, de vie, les habitudes de vie ou encore les relations sociales. L'intrication entre écosystèmes (environnement) et santé humaine (état de santé : épidémies, contaminations ; état de bien-être, relations sociales, développement personnel) a fait émerger le concept d'une seule santé (« *One Health* »), qui considère autant les impacts de l'environnement sur la biodiversité que ceux sur la santé humaine.

Il existe plusieurs manières d'approcher la santé environnementale: par facteurs environnementaux (composés chimiques, qualité de l'air, bruit, rayonnements...), par secteurs (milieu du travail par exemple), en s'intéressant à des changements globaux (biodiversité, transformations écologiques, changements climatiques) ou, plus récemment, en considérant l'ensemble des expositions sur la vie entière, depuis la vie intra-utérine, l'exposome (environnement chimique, physique, biologique, déséquilibre alimentaire, stress psychologique...). Les avancées technologiques et techniques permettent aujourd'hui de prendre en compte ce concept d'exposome dans les études (biomarqueurs, capteurs individuels, modélisations...). De nombreuses pathologies peuvent être associées à des facteurs environnementaux (cancer, altération de la fertilité ou du développement de l'enfant, obésité...) et deux mécanismes de toxicité ont été présentés: la toxicité par réactivité chimique directe (mutagénicité,

Perturbateurs endocriniens: état des connaissances et enjeux pour la prévention en santé au travail

génotoxicité ou toxicité cellulaire par exemple) et la toxicité par perturbation de l'homéostasie physiologique (endocrinienne, métabolique par exemple) avec, dans certains cas, des effets différés dans le temps (effets sur le développement de l'enfant par exemple).

Le concept de perturbation endocrinienne a émergé dès le milieu du XX^e siècle principalement en lien avec l'observation d'atteintes du système reproducteur dans les écosystèmes (oiseaux, reptiles, amphibiens par exemple). La conférence de Wingspread en 1991 marque la prise de conscience par le monde scientifique de cette problématique et l'apparition du terme de perturbation endocrinienne. Sur la base de la définition de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), reprise par la Commission européenne, un PE peut être défini comme « *une substance ou un mélange exogène qui modifie la (les) fonction(s) du système endocrinien et provoque, par conséquent, des effets néfastes sur un organisme intact, ses descendants ou des sous-populations* ». Ce lien de causalité entre la perturbation et l'effet sur la santé est souvent complexe à démontrer. Les principales cibles sont les récepteurs des stéroïdes, androgènes et œstrogènes principalement, les hormones thyroïdiennes, les neurotransmetteurs, des signaux impliqués dans le métabolisme ou le développement. Les PE peuvent impacter les récepteurs, le transport ou la disponibilité des hormones. On retrouve des PE dans tous les compartiments de la vie (cosmétiques, milieu de travail, contenants alimentaires...), avérés ou suspectés, parmi lesquels des pesticides, des plastifiants, des retardateurs de flamme ou encore des composés perfluorés. Il est

important de rappeler également qu'une très grande majorité des substances chimiques reste encore mal connue. On peut ainsi considérer que sur 100 000 substances présentes sur le marché, 500 sont connues précisément et environ 70 % restent très mal connues.

Cette introduction s'est conclue par la présentation des nouveaux défis toxicologiques qui ont émergé avec cette problématique, par exemple :

- l'exposition à un mélange de substances pouvant conduire à une addition des effets (ou un effet synergique ou antagoniste dans certaines situations). La plupart des études toxicologiques ou épidémiologiques qui s'intéressent à une seule substance à la fois ne permettent pas de représenter la réalité des expositions en milieu professionnel. Pour surmonter ce défi, des nouvelles études proposent par exemple de prendre en compte les substances partageant une même voie de toxicité. Cette spécificité questionne également la pertinence des seuils réglementaires qui considèrent les substances individuellement;
- la prise en compte de fenêtres de vulnérabilité, avec des effets qui peuvent être différés dans le temps. Cette caractéristique de certains PE est également appelée programmation ou toxicité développementale. Des pathologies apparaissant chez l'adulte peuvent ainsi être associées à des expositions pendant la vie fœtale et l'effet de certaines substances peut se manifester sur plusieurs générations (effet transgénérationnel), possiblement *via* un mécanisme épigénétique;
- l'existence de relations doses-effets non linéaires et d'effets à faibles doses.

LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS EN MILIEU PROFESSIONNEL

F. Ghezzi-Tournade (INRS) a présenté les enjeux des PE en milieu professionnel, les sources et situations d'exposition, le cadre réglementaire ainsi que la démarche de prévention et le rôle du service de prévention et de santé au travail (SPST).

Dans le cadre de leur activité professionnelle, les travailleurs sont potentiellement exposés à un grand nombre de substances de type PE à des fréquences et niveaux d'exposition potentiellement supérieurs à la population générale. En effet, de nombreux secteurs professionnels sont concernés par les expositions aux PE, notamment l'agroalimentaire, les cosmétiques, la plasturgie et le caoutchouc, le textile et ameublement, la chimie (peintures, encres, vernis...), le commerce, l'entretien des espaces verts, le nettoyage industriel et le traitement des déchets. En contexte professionnel, les expositions aux PE peuvent se faire par inhalation, ingestion ou passage percutané, dans différentes situations comme la fabrication et l'utilisation de matières premières, la production et la mise en œuvre de divers produits contenant des PE ou la manipulation de déchets ou de sous-produits générés par certains procédés.

Au niveau réglementaire, comme pour tout risque professionnel, la prévention des risques associés aux PE s'appuie sur les principes généraux de prévention (articles L. 4121-1 et suivants) et, le cas échéant, sur les règles particulières applicables aux produits cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction (CMR) (articles R. 4412-59 à R. 4412-93). Il

est également important de noter l'existence de dispositions spécifiques pour les femmes enceintes et allaitantes interdisant de les affecter ou de les maintenir à des postes de travail les exposant à des PE qui satisfont aux critères de toxicité pour la reproduction (article D. 4152-10).

Au niveau européen, différentes réglementations peuvent s'appliquer, en fonction de l'usage de la substance. Selon les règlements concernant les produits phytopharmaceutiques et les biocides, une substance active ne sera pas approuvée si elle présente des effets de perturbation endocrinienne. De nouvelles classes de danger spécifiques aux PE ont récemment intégré le règlement CLP (*classification, labelling and packaging of substances and mixtures* - classification, étiquetage et emballage des substances et des mélanges).

S'agissant de la démarche de prévention, elle débute par le repérage et l'identification des substances potentiellement PE. Cette démarche implique d'intégrer les PE dans une approche globale d'évaluation et de prévention des risques chimiques en entreprise et de les repérer et les identifier à l'aide de différents outils : la fiche de données de sécurité (FDS) lorsqu'elle existe, les listes de substances reconnues comme PE ou en cours d'évaluation dans le cadre de la réglementation européenne (EDlists pour *endocrin disruptor lists*), la liste de 906 substances d'intérêt du fait de leur activité endocrinienne avérée ou potentielle publiée en 2021 par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES), ou encore la base de données DEDuCT (*database of endocrine disrupting chemicals and their toxicity profiles*,

base de données sur les perturbateurs endocriniens et leurs profils de toxicité), élaborée par des universitaires indiens et comprenant 792 substances avec des données sur des effets de perturbation endocrinienne. La démarche de prévention est la même que celle appliquée pour les produits CMR avec, en premier lieu, la suppression de ces substances de l'environnement de travail ou leur substitution par des substances moins dangereuses (tout en veillant à ne pas déplacer le risque lors de la substitution). À défaut, il faut limiter l'exposition au niveau le plus bas possible avec des mesures de prévention collective pouvant être complétées par la mise à disposition d'équipements de protection individuelle.

Le rôle du SPST est, quant à lui, de :

- conseiller et appuyer l'employeur (sensibilisation au danger des PE, mise en place de la démarche de prévention, information et formation des salariés) ;

- conseiller 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 document unique d'évaluation des risques (DUER) ;

- réaliser le suivi individuel de l'état de santé des salariés. Sur le plan réglementaire, il n'existe pas de suivi médical spécifique aux PE, mais si un PE est classé CMR 1A ou 1B cela implique la mise en place d'un suivi individuel renforcé.

Lors du suivi individuel de l'état de santé des salariés, il est recommandé de :

- recueillir et tracer les expositions dans le dossier médical ;

- informer les salariés sur les dangers des PE et les moyens de prévention ;

- recueillir les données médicales potentiellement en lien avec les

expositions et orienter vers un spécialiste si nécessaire ;

- conseiller les femmes en âge de procréer et les inciter à signaler leur grossesse au médecin du travail et à la déclarer à l'employeur le plus tôt possible ;

- adapter le poste si besoin : proposition d'aménagement, voire éviction.

Il n'existe pas de consensus sur la mise en place d'exams spécifiques pour un salarié exposé à des PE. Certains PE peuvent être mesurés dans des matrices biologiques. La biométrie permet une traçabilité de l'exposition, en prenant en compte toutes les voies d'exposition et permet également d'évaluer l'efficacité des mesures de prévention. Il faut toutefois tenir compte des expositions extraprofessionnelles à ces substances et, à ce jour, il n'existe que peu de valeurs de références pour les populations de travailleurs.

À QUELLES SUBSTANCES S'INTÉRESSE-T-ON ?

C. Beausoleil (ANSES) a présenté un panorama des réglementations et des modes d'identification des substances PE en France et au sein de l'Union européenne (UE). Au sein de l'UE, les substances chimiques sont réglementées selon leurs usages (produits phytopharmaceutiques, médicaments, produits cosmétiques...). Chaque réglementation définit les données à fournir par les industriels pour assurer un usage sûr des substances. Les substances chimiques réglementées sous REACH (*registration, evaluation, authorisation and restriction of chemicals* - enregistrement, évaluation et autorisation des produits chimiques) doivent être

Perturbateurs endocriniens: état des connaissances et enjeux pour la prévention en santé au travail

enregistrées pour être ensuite évaluées. Si l'évaluation conclut que les risques ne sont pas suffisamment maîtrisés, elle peut aboutir à des mesures telles qu'une proposition d'identifier la substance comme substance extrêmement préoccupante (SVHC : *substance of very high concern*) par exemple. Dans ce cas, la substance peut finir par faire partie des substances soumises à une demande d'autorisation pour continuer de l'utiliser ou de la mettre sur le marché. Certains produits relèvent d'une réglementation spécifique et nécessitent une AMM (autorisation de mise sur le marché) comme les médicaments, les biocides et les produits phytopharmaceutiques. D'autres produits, comme les cosmétiques et les dispositifs médicaux ne font pas l'objet d'AMM et seules des listes positives et/ou négatives sont établies (substances autorisées ou interdites dans les produits).

Jusqu'à ce jour, la seule façon d'identifier une substance comme PE était de constituer un dossier SVHC. L'article 57 du règlement REACH définit les critères permettant de considérer une substance comme SVHC. Parmi les critères y figurant (CMR, persistant, bioaccumulable et toxique-PBT...), se trouvent les PE pour la santé humaine ou pour l'environnement. Pour qu'une substance soit identifiée PE, les porteurs du dossier doivent démontrer qu'elle présente un mode d'action PE, un effet néfaste et un lien biologiquement plausible entre ce mode d'action et l'effet néfaste (définition de l'OMS), ainsi qu'un niveau de préoccupation équivalent à celui suscité par l'utilisation de substances CMR. Après consultation des parties intéressées et du comité des États membres, la substance concernée est ajoutée à

la liste des substances SVHC.

Pour évaluer et identifier les PE, il existe deux guides :

- celui de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) ;
- celui de l'EFSA (*European food safety authority-autorité européenne de sécurité des aliments*) et l'ECHA (*European chemicals agency-agence européenne des produits chimiques*).

Le guide de l'OCDE dresse une liste d'études et de tests validés et standardisés, référencés par niveaux, et permettant d'identifier les perturbations endocriniennes au niveau mécanistique, *in vitro* ou *in vivo* chez l'animal (mammifères ou non) principalement pour 3 modes d'action en ce qui concerne la santé humaine : œstrogénique, androgénique et thyroïdien. Le guide de l'EFSA et de l'ECHA, établi pour identifier des substances présentant des propriétés de perturbations endocriniennes parmi les produits phytopharmaceutiques et les produits biocides, propose des stratégies de tests pour mener les évaluations et des critères pour évaluer les résultats des études.

Plusieurs exemples de substances identifiées SVHC ont été présentés. Ainsi, sur la base de dossiers constitués par l'ANSES et d'autres homologues européens, le bisphénol S et le bisphénol A sont désormais considérés comme des SVHC notamment pour leurs propriétés de perturbation endocrinienne. En 2020, le résorcinol a fait l'objet d'un dossier d'identification comme SVHC pour ses propriétés de perturbation de la fonction thyroïdienne. Cependant le niveau de préoccupation n'a pas été jugé suffisant par le comité des États membres pour l'identifier PE. L'élaboration d'un dossier CLP pour ses propriétés PE est maintenant

envisagée. En effet, dernièrement, le règlement CLP a introduit deux nouvelles classes de danger pour la perturbation endocrinienne : pour la santé humaine et pour l'environnement. Elles sont basées sur la définition de l'OMS. Deux catégories sont définies : les substances PE avérées ou présumées (catégorie 1) et les substances PE suspectées (catégorie 2). Un guide pour l'application des critères de perturbation endocrinienne est actuellement en cours de rédaction par l'ECHA.

Trois listes de substances ont été rassemblées par 6 États membres, dont la France représentée par l'ANSES, sur le site edlists.org. Elles regroupent les substances PE identifiées au niveau de l'UE selon le règlement REACH ou les règlements sur les produits phytopharmaceutiques ou biocides (liste I), les substances en cours d'évaluation pour des propriétés de perturbation endocrinienne (liste II) et les substances considérées comme PE par un État membre participant (liste III).

EFFETS SANITAIRES CHEZ L'HOMME : QUELQUES EXEMPLES À PARTIR D'ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES FRANÇAISES

R. Garlantézec (*Institut de recherche en santé, environnement et travail-IRSET*) a ensuite présenté quelques exemples d'études épidémiologiques sur le lien entre l'exposition aux PE et les effets sur la santé, et plus particulièrement les anomalies du développement (visibles à la naissance ou plus tard au cours de la vie) en lien avec les expositions pré- et postnatales (fenêtre des 1 000 premiers jours considérée

comme période de vulnérabilité particulière). Il a d'abord rappelé que ce n'était pas l'épidémiologie seule qui permettait d'établir que l'origine de l'effet observé était une perturbation endocrinienne. Le dialogue avec d'autres disciplines (toxicologie notamment) est nécessaire.

Les cohortes mères-enfants permettent de prendre en compte de nombreux facteurs de confusion, d'étudier de nombreux paramètres de la santé et de mesurer les expositions de manière précise et répétée. La cohorte mères-enfants PELAGIE initiée en 2002 en Bretagne permet ainsi le suivi de plus de 3 300 enfants depuis leur vie intra-utérine. Les expositions à diverses substances chimiques, dont certaines potentiellement PE, y sont évaluées par questionnaires et par dosages dans des matrices biologiques (urines, sang, placenta, cheveux) et environnementales (poussières). L'état de santé des enfants a été évalué à plusieurs moments et le suivi à 18 ans est actuellement en cours. Les polluants organiques persistants (POP) dont certains insecticides (DDT, lindane), les polychlorobiphényles (PCBs), certains retardateurs de flamme bromés, sont des molécules persistantes dans l'environnement (bien qu'interdites pour la plupart) et bioaccumulables dans l'organisme. Les mécanismes de perturbation endocrinienne de ces molécules ont été établis depuis plusieurs années mais peu d'études chez l'homme étaient disponibles lors du déploiement de la cohorte. Parmi les effets sur la santé humaine, les résultats issus de la cohorte PELAGIE ont montré une perturbation de la concentration en hormones sexuelles dans le sang du cordon en lien avec la concentration en différents POP et, dans le cadre d'une

analyse combinée de 15 cohortes mères-enfants européennes, une réduction du poids à la naissance associée à la concentration du PCB-153 dans le sang du cordon. Des troubles du développement cognitif ont également été observés en lien avec l'exposition aux retardateurs de flamme bromés mesurés dans les poussières du domicile de l'enfant à 6 ans (résultats concordants avec d'autres études internationales).

L'étude TIMOUN s'est intéressée spécifiquement aux effets de l'exposition au chlordécone, insecticide utilisé en Guadeloupe et en Martinique entre 1973 et 1993, mais persistant dans l'environnement. Les effets de perturbation endocrinienne de cet insecticide ont été démontrés, notamment les propriétés œstrogéniques et progestagéniques. Mise en place entre 2004 et 2007 en Guadeloupe, la cohorte TIMOUN a suivi plus de 1 000 grossesses et continue de suivre l'état de santé des enfants désormais âgés de 16 à 19 ans. Une augmentation du risque de naissance prématurée et une augmentation de l'indice de masse corporelle chez les enfants de moins de 18 mois ont été associées avec une exposition au chlordécone pendant la grossesse (mais aucune association à 7 ans). Des effets sur le neuro-développement à 7 ans ont été associés avec une exposition prénatale (par exemple diminution de la sensibilité aux contrastes visuels, augmentation de la fréquence de tremblement de la main, difficultés comportementales chez les filles) mais également postnatale (par exemple diminution des capacités cognitives chez les garçons). Ces effets sont compatibles à la fois avec des mécanismes de neurotoxicité mais également potentiellement avec des mécanismes mettant en jeu la

régulation neuroendocrinienne et hormonale.

Plusieurs limites ont néanmoins été évoquées concernant la littérature scientifique sur cette problématique. Tout d'abord la difficulté à définir précisément l'effet sur la santé, liée notamment à une variabilité dans la mesure de l'événement (mesures réalisées à des âges différents selon les études) et à l'approche transversale dans de nombreuses études (mesure des hormones à un unique instant donné). Une variabilité des mesures de l'exposition aux substances non persistantes dans les matrices biologiques a également été observée, ce qui suggère la nécessité de recueillir plusieurs échantillons par individu pour limiter les biais, complexifiant la logistique et l'acceptabilité des études épidémiologiques sur le sujet. Par ailleurs, pour certaines pathologies, les malformations congénitales par exemple, les effectifs sont généralement faibles et la compilation des données issues de multiples cohortes devient nécessaire. Enfin, les résultats issus des études épidémiologiques doivent également être mis en regard des résultats issus d'autres disciplines, de la toxicologie notamment. En effet, certaines substances peuvent avoir les mêmes effets néfastes pour la santé que certains PE sans que leur toxicité soit liée à un mécanisme de perturbation endocrinienne (certains éthers de glycol et leur toxicité sur le développement par exemple).

Si des efforts de recherche ont été faits sur les PE, ces études restent généralement centrées sur les expositions environnementales et sur les anomalies du développement et assez peu ont été conduites en milieu professionnel.

Une méta-analyse, regroupant 13 cohortes européennes mère-enfant,

Perturbateurs endocriniens: état des connaissances et enjeux pour la prévention en santé au travail

a montré, en utilisant une matrice emploi-exposition dédiée à 10 familles de produits chimiques dont les effets PE ont été rapportés dans la littérature, une augmentation du risque de petit poids à la naissance en lien avec une exposition professionnelle de la mère (aux pesticides, aux phtalates ou aux composés alkyls phénoliques par exemple). Dans cette étude, 11 % des femmes étaient exposées professionnellement à au moins une substance au cours de la grossesse. Une autre étude conduite auprès des conscrits suisses a montré une diminution des paramètres spermiques (volume et concentration notamment) en lien avec une exposition professionnelle de la mère à des PE pendant la grossesse. Les associations étaient plus fortes pour les expositions aux pesticides, aux phtalates et aux métaux lourds.

La présentation s'est achevée avec un point sur l'exposome, qui regroupe toutes les expositions environnementales tout au long de la vie, dès la période prénatale. Le projet européen HELIX (*Human Early - Life Exposome*) a pour objectifs de mesurer et décrire les multiples expositions environnementales pendant la grossesse et l'enfance et d'étudier les liens entre ces expositions et des effets sur la santé des enfants. Au total, 6 cohortes mères-enfants européennes permettent de suivre 32 000 paires mères-enfants. Plus de 100 facteurs environnementaux, externes (pollution de l'air, exposition au bruit...) et individuels (expositions à diverses substances chimiques, habitudes de vie...), ont ainsi été mesurés pendant la grossesse et l'enfance. L'étude de l'association entre toutes ces variables et les effets sur la santé reste un défi statistique, impliquant, par exemple, des corrélations élevées

entre les variables, la gestion des données manquantes, la présence d'associations non-linéaires et d'interactions.

VEILLE ET REPÉRAGE DES PE EN SANTÉ AU TRAVAIL: RETOUR D'EXPÉRIENCE D'UN SPSTI AVEC L'APPLICATION TOXILIST

Afin de repérer les substances PE dans les différents secteurs professionnels, **A. Treiber** et **T. Franchi-Godin (Pôle Santé Travail Métropole Nord-PSTMN)** ont présenté leur travail dont les objectifs étaient d'identifier les secteurs d'activité utilisateurs de substances PE et les produits en contenant à partir de l'application TOXILIST (www.toxilist.fr) et d'explorer les événements de santé potentiellement associés à ces PE.

Le PSTMN dispose d'un logiciel métier dans lequel sont renseignés les pathologies du salarié et le code NAF de l'entreprise. Ces informations sont complétées par les professionnels de santé lors du suivi individuel de l'état de santé sur la base des déclarations du salarié. Le PSTMN dispose également de l'application TOXILIST. Cette application est une base d'informations toxicologiques collaborative et partagée en santé au travail. Elle centralise les données sur le risque chimique grâce à un recueil de données des agents chimiques présents dans les entreprises. Elle permet de dépister des dangers à partir de l'étiquetage des produits chimiques et de leur composition, permettant d'agir en prévention primaire. TOXILIST est une application utilisée par 67 SPSTI entreprises (SPSTI) en France. Le recueil de données sur les agents chimiques est réalisé par chaque

SPSTI à partir des FDS transmises par les entreprises. Cette base de FDS est interfacée avec une base sur les substances chimiques dans laquelle se trouvent les classifications harmonisées, la toxicité des substances, les cibles biologiques (si connues). Ces FDS sont reliées aux adhérents. Ainsi, pour chaque adhérent, il est possible de remonter aux substances chimiques des FDS présentes dans l'entreprise; et au niveau d'un SPSTI, il est possible de savoir, pour un secteur d'activité, les substances présentes, les dangers ou les risques associés. Depuis 2013, l'application dispose de 23 625 FDS liées à 4 % des adhérents du PSTMN (soit 1 400 adhérents) avec au moins une FDS associée.

Pour faciliter l'identification des substances PE dans l'application TOXILIST, l'équipe santé travail a défini une liste de substances ayant un effet potentiel sur la fonction thyroïdienne. Cette liste a été basée sur les EDLists (<https://edlists.org>) et sur la base de données DEDuCT (<https://cb.imsc.res.in/deduct>). Ainsi, une liste de 78 substances ayant un potentiel PE pour la thyroïde a été établie. Après recherche dans l'application TOXILIST, 20 ont été retrouvées dans des produits utilisés par des adhérents du PSTMN. Les substances les plus fréquentes sont phénol, dodecyl-, branched; padimate-O; octaméthylcyclo-tétrasiloxane; bisphénol A; dicyclohexyl phtalate. Quatre-vingt-six sous-classes NAF présentent au moins une substance potentiellement PE. Les secteurs pour lesquels le plus grand nombre de substances PE différentes a été retrouvé sont: 96.02B-Soins de beauté (5 PE), 43.99D-Autres travaux spécialisés de construction (travaux au niveau des fondations, travaux sur cheminée, par exemple) (4 PE),

45.11Z-Commerce de voitures et de véhicules automobiles légers (4 PE), 46.69B-Commerce de gros de fournitures et équipements industriels divers (4 PE), 85.31Z-Enseignement secondaire général (4 PE). Par ailleurs, la prévalence de l'hypothyroïdie a été étudiée à l'aide du logiciel métiers. Ainsi, parmi les 136 846 salariés issus des sous-classes présentant au moins une substance potentiellement PE, la prévalence de l'hypothyroïdie est de 0,54 % alors qu'elle est de 0,61 % parmi la population totale des 488 082 salariés suivis par le PSTMN. D'après la Haute Autorité de santé, cette prévalence est de 1 à 2 % en population générale. L'analyse de la prévalence en fonction des sous-classes de NAF ne permet pas d'interprétation en raison du faible nombre de cas par sous-classe.

Sur la base des résultats obtenus, les intervenants ont présenté des fiches correspondant aux substances les plus fréquemment rencontrées. Ces fiches listent notamment quelques produits contenant ces substances et les catégories d'entreprises utilisatrices. Le phénol, dodécyl-, branché (CAS 121158-58-5) est un PE classé dans la liste I de l'UE. Il est retrouvé dans 77 produits, notamment dans les huiles de moteur, les lubrifiants ou les fluides de transmission. Il a été identifié dans 27 entreprises (garages automobiles, industrie, maintenance et entretien de machines) suivies par le PSTMN correspondant à 27 sous-catégories NAF. Le padimate-O (CAS 21245-02-3) est classé dans le groupe II de DEDuCT. Il a été retrouvé dans 52 produits photoinitiateurs des encres UV. Il a été identifié dans 10 entreprises correspondant à 8 sous-catégories NAF, telles que l'industrie du papier et du carton, les imprimeries et les autres industries manufacturières.

L'octaméthylcyclo-tétrasiloxane ou D4 (CAS 556-67-2) est classé dans la liste III de l'UE par le Danemark. Il est indiqué dans 40 produits, notamment les silicones (étanchéité/adhésifs), les biocides, les antimousses dans 23 entreprises (entretien poids-lourds, usinage de matières plastiques, imprimerie, agroalimentaire). Le bisphénol A (CAS 80-05-7) est un PE classé sur la liste I de l'UE. Le PSTMN l'a identifié dans 32 produits, principalement des peintures, des adhésifs et des durcisseurs, à des concentrations de 50 % maximum. Ces produits sont utilisés dans 21 entreprises suivies par le PSTMN correspondant à 18 sous-catégories NAF, notamment entretien poids-lourds, imprimerie, petites entreprises du bâtiment et travaux publics. Le dicyclohexyl phtalate (CAS 84-61-7) est un PE classé sur la liste I de l'UE. Il est retrouvé dans 19 produits (enduits, durcisseurs, synthèse, résines), pour certains à forte concentration dans 11 entreprises appartenant à 9 sous-catégories NAF (marquage routier, revêtements de sol et maintenance). L'application TOXILIST permet un repérage des substances PE dans les différents secteurs d'activité et permet d'orienter la prévention en santé travail. Cependant, elle présente des limites. Les FDS sont associées à seulement 4 % des adhérents du PSTMN. Ces FDS sont obtenues en fonction des interventions par l'équipe de santé travail. Cette sélection peut entraîner un biais dans l'interprétation des résultats. Aucune information n'est enregistrée sur les agents chimiques émis (en cours de création) et sur les niveaux d'exposition. Le secteur d'activité des cosmétiques n'est pas recensé en raison de l'absence de FDS accessibles. De plus, il faut noter que seuls les dangers sont enregistrés. En effet, aucune

information n'est disponible sur les expositions (conditions de manipulation, concentrations). Ce travail a permis de montrer l'importance de la traçabilité pour tous les SPST dans leurs missions de prévention primaire.

REPÉRER LES PE EN ENTREPRISE: EXPÉRIENCE DANS LA RÉGION CENTRE-VAL DE LOIRE

J. Vonarx (Association interentreprises de prévention et de santé au travail du département du Cher - APST18) a présenté une démarche partenariale de prévention mise en place dans la région Centre-Val de Loire avec pour objectif de mieux connaître et mieux prévenir les risques liés aux PE sur les lieux de travail. Cette démarche s'inscrit dans le cadre du troisième plan régional santé travail. Elle s'est articulée selon 3 objectifs complémentaires : identifier les entreprises utilisatrices et les salariés exposés ; accompagner les entreprises dans la démarche de prévention du risque chimique ; sensibiliser les préventeurs, entreprises et salariés à la problématique des PE. Cette démarche s'est déroulée en 4 étapes ; cibler les entreprises et élaborer un outil de repérage commun ; sensibiliser les préventeurs institutionnels de la région pour mettre à jour les connaissances sur la thématique PE ; repérer et sensibiliser en entreprises ; accompagner les entreprises.

Les substances à repérer en entreprise ont été identifiées sur la base de la liste de la Commission européenne disponible au moment de la réalisation de la démarche. Ont été considérées les substances appartenant à la catégorie 1, soit 194 substances pour lesquelles il existait au moins une étude *in vivo*

Perturbateurs endocriniens: état des connaissances et enjeux pour la prévention en santé au travail

chez l'animal qui montrait un effet PE ; et les substances de catégorie 2, soit les 125 substances pour lesquelles l'activité de PE était suspectée à partir de données *in vitro*.

Les secteurs d'activités ont été ciblés en fonction de la présence de PE classés CMR. Parmi les 319 substances considérées, 62 étaient classées CMR : 31 substances phytosanitaires et 31 autres substances. Pour ces dernières, une recherche des usages et des secteurs d'activités concernés a été réalisée. Quatorze secteurs d'activité ont ainsi été retenus : le textile, la fabrication de tapis et de moquette, la plasturgie, la fabrication de produits cosmétiques, pharmaceutiques, chimiques tels que peinture ou encres. Pour le secteur agricole, tous les adhérents de la Mutualité sociale agricole Beauce Cœur de Loire ont été ciblés, quel que soit le secteur d'activité. Un questionnaire a été élaboré pour recueillir les caractéristiques de l'entreprise et l'état de la prévention du risque chimique avant et après l'intervention. Si des produits contenant des PE avaient été identifiés, une fiche permettait de recueillir l'identité du produit, les substances concernées, le nombre et le profil des salariés potentiellement exposés à ce produit. Ce questionnaire a été déployé en entreprise d'octobre 2018 à août 2020.

Chaque entreprise participante a reçu ses propres résultats mais les données recueillies ont été analysées de manière collective. Cent-vingt-et-une entreprises (56 du régime général et 65 du régime agricole) ont participé à cette démarche de prévention. Parmi ces entreprises, 72 % emploient moins de 50 salariés. Les 3 secteurs les plus représentés sont la plasturgie, les entreprises de jardins et paysagistes ainsi que la culture et l'élevage. Sur les 121 entreprises, 60 utilisent des produits contenant

des PE. Parmi elles, 85 % sont issues des secteurs pharmaceutique, de la plasturgie, de la cosmétique et pour le secteur agricole, de la culture et de l'élevage. Ces 60 entreprises utilisent 196 produits contenant 1 à 4 PE. Ainsi, 51 substances PE différentes ont été répertoriées. Cinq familles de PE représentent 41 % des substances repérées : les phtalates, les parabènes, l'alkylbenzène et le styrène, les pyréthroides et le dithiocarbamate. Sur les 196 produits utilisés, 66 % contiennent des substances PE classées CMR. Les caractéristiques de 276 salariés potentiellement exposés aux substances PE ont pu être recueillies dans 38 entreprises. Ces salariés sont en majorité des hommes (72 %), âgés de moins de 45 ans (57 %), travaillant pour la plupart en contrat à durée indéterminée (95 %) et appartenant principalement aux catégories socio-professionnelles des ouvriers agricoles et des ouvriers qualifiés de type industriel ou artisanal. Ces salariés utilisent en moyenne 5 produits contenant des PE. Cinquante-deux pour cent des salariés de moins de 45 ans utilisent des produits contenant des substances PE classées toxiques pour la reproduction et parmi ceux-ci, 43 % sont des femmes.

Cette démarche de prévention a permis d'identifier 51 substances PE utilisées dans les secteurs étudiés. Les salariés peuvent être potentiellement exposés à plusieurs substances PE. L'exposition est possible lors de périodes critiques de sensibilité. L'étude a également permis d'améliorer la prévention du risque chimique en entreprise, avec l'inventaire des produits et le recueil des FDS. En revanche, la sensibilisation des salariés au risque chimique a peu évolué. Grâce à cette démarche partenariale, le repérage des substances PE est à présent intégré dans les pratiques

des préventeurs. Ce travail de repérage se poursuit dans la région Centre-Val de Loire avec la participation de deux SPSTI (APST18 et SISTEL) à l'étude INRS « *Exposition au résorcinol et à d'autres PE chez les coiffeuses et effets sur la fonction thyroïdienne* ». Dans le cadre de cette étude, des coiffeuses et des salariées non exposées professionnellement à des PE se verront proposer un dosage dans les urines de PE et un bilan thyroïdien. De plus, tous les produits présents dans les salons et susceptibles d'être manipulés par ces coiffeuses seront inventoriés dans le but de repérer les substances PE.

PRÉVENTION PRIMAIRE DES TROUBLES DE LA REPRODUCTION

F. Delva (Centre ARTEMIS, CHU de Bordeaux) a présenté le réseau de plateformes pluridisciplinaires PREVENIR (PREvention ENvironnement Reproduction). Elles ont été mises en place à Bordeaux, Rennes, Paris, Créteil et Marseille. Trois sont en cours de création à Toulouse, Rouen et Lyon. La plupart sont rattachées aux centres de consultations de pathologies professionnelles et environnementales. Leur objectif est d'évaluer les expositions environnementales professionnelles et extraprofessionnelles de patients présentant des troubles de la reproduction (troubles de la fertilité, pathologies de grossesse) et d'élaborer des préconisations ciblées.

Lors de la création en 2015 de la 1^{re} plateforme ARTEMIS (Aquitaine Reproduction Enfance Maternité et Impact en Santé environnement), le 1^{er} travail a été d'identifier les facteurs de risque sur la reproduction à partir de bases de données réglementaires et non réglementaires

existantes, telles que le règlement CLP, la monographie NTP (*National Toxicology Program*) de l'OHAT (*Office of Health Assessment and Translation*), le guide DEMETER (Documents pour l'Évaluation Médicale des produits Toxiques vis-à-vis de la Reproduction, INRS), la liste des médicaments classés par le NIOSH (*National Institute for Occupational Safety and Health*), la Proposition 65 de l'OEHHA (*Office of Environmental Health Hazard Assessment*), la liste prioritaire des PE de l'UE et à partir d'une revue de la littérature scientifique. Les facteurs de risque sélectionnés ont ensuite été vérifiés par un groupe d'experts. Ainsi, ont été identifiés des agents chimiques (métaux, phtalates, pesticides, solvants organiques...), des agents physiques (chaleur, rayonnements ionisants), des agents biologiques, et des contraintes physiques et organisationnelles. Puis, ces agents ont été hiérarchisés en fonction des niveaux de preuve quant à leur risque sur la reproduction. Sur la base de ces résultats, un auto-questionnaire de repérage a été mis en place permettant d'interroger les patients sur les circonstances d'exposition aux facteurs de risque sur la reproduction en milieu professionnel et en milieu extra-professionnel : un volet professionnel avec emploi actuel, contraintes organisationnelles, risques chimiques, risques physiques, contraintes biomécaniques, conditions de manipulation des éventuels produits chimiques utilisés dans l'environnement de travail, et un volet extra-professionnel avec risques chimiques dans le cadre de loisirs, risques biologiques et chimiques au domicile, ventilation et aération du domicile, expositions *via* l'alimentation, l'utilisation de cosmétiques, produits ménagers, produits biocides et pesticides. Lors d'une consultation ou d'une

hospitalisation pour trouble de la fertilité ou pathologies de grossesse, les patients répondent à l'auto-questionnaire de repérage dont les réponses sont par la suite analysées par un expert en environnement. En l'absence d'exposition à des facteurs de risque avérés sur la reproduction à des niveaux d'exposition élevés, les couples reçoivent par courrier ou en direct des messages de prévention. Dans le cas d'une suspicion d'exposition à des facteurs de risque avérés sur la reproduction à des niveaux d'exposition élevés, l'expert évalue plus précisément les expositions professionnelles et extra-professionnelles et rédige un compte-rendu identifiant les expositions environnementales et les conseils de prévention associés. Lors d'un entretien protocolisé avec le patient, un ensemble de conseils de prévention lui est transmis. Concernant les aspects professionnels, l'expert fournit des informations sur la présence de facteurs de risque spécifiques à son poste de travail, des recommandations sur l'usage des équipements de protection collective et sur le port d'équipement de protection individuelle, des informations sur l'hygiène au poste de travail et l'entretien de la tenue de travail. L'expert recommande également au patient de contacter le médecin du travail qui est à même d'étudier le poste de travail. Concernant les aspects extra-professionnels, des recommandations portent sur les expositions passives (contamination de l'habitat : conseils sur l'aération du logement, la limitation de l'usage de parfums d'ambiance, de pesticides, conseils sur les moyens de chauffage) et les expositions actives (tabac, alcool, alimentation, activités de loisirs...).

Sur la période mai 2019 - septembre 2021, 351 patient(e)s sont venus en consultation au Centre ARTEMIS pour troubles de la fertilité, 246

pour pathologies de grossesse et 517 conjoints. Sur la base des déclarations faites par le patient par le biais du questionnaire de repérage, 330 femmes et 373 hommes étaient en activité au moment de la consultation ; 70 % et 56,8 %, respectivement, étaient exposés à au moins un facteur de risque sur la reproduction. Les expositions aux contraintes biomécaniques étaient les plus fréquentes chez les femmes. Les expositions au risque chimique étaient les plus fréquentes chez les hommes. Les résultats transmis au patient étant basés sur ses déclarations et sur l'absence d'informations détaillées de son poste de travail, les experts du Centre ARTEMIS recommandent fortement au patient de se diriger vers son médecin du travail en cas de suspicion d'expositions professionnelles à des facteurs de risque sur la reproduction. En ce qui concernait les expositions extra-professionnelles, les plus fréquemment rencontrées étaient les expositions à des produits d'entretien, des parfums d'ambiance et des pesticides chez les femmes ; expositions rencontrées lors de la réalisation de travaux ou d'une activité de loisirs (sport, loisirs créatifs, entretien de véhicules...) et à des produits d'entretien chez les hommes.

Chaque plateforme PREVENIR autoévalue son efficacité, notamment sur les changements de comportements. De plus, deux évaluations concernant l'ensemble des plateformes PREVENIR se mettent actuellement en place :

- **PREVENIR-FIV** : amélioration du taux de naissance cumulé en Fécondation *In Vitro* par réduction des expositions reprotoxiques environnementales chez les couples infertiles ;

- **PREVENIR-G** : évaluation de l'efficacité des plateformes PREVENIR sur les marqueurs urinaires d'exposition à des substances chimiques.