

Perturbateurs endocriniens

De quoi parle-t-on ?

Les perturbateurs endocriniens (PE) sont des substances chimiques ou des mélanges, d'origine naturelle ou artificielle, qui interfèrent sur le système endocrinien en empêchant la fixation d'une hormone sur son récepteur, en perturbant la synthèse,

Les dangers peuvent concerner les individus directement exposés ou leur descendance.

le transport, l'excrétion ou la régulation d'une hormone naturelle ou de son récepteur, et en imitant l'action d'une hormone. Ces substances sont susceptibles de modifier le fonctionnement du système endocrinien et de provoquer des effets nocifs pour la santé portant

sur la reproduction, la croissance, le développement ou le comportement... Les dangers peuvent concerner les individus directement exposés ou leur descendance.

Actuellement, cette thématique récente (l'OMS a apporté sa première définition en 2002) est majoritairement associée dans l'opinion publique à des problématiques de santé publique et de santé environnementale : médicaments, produits de consommation, cosmétiques, rejets environnementaux... L'aspect professionnel n'est cependant pas à négliger : les travailleurs sont susceptibles d'être exposés à un grand nombre de substances potentiellement perturbatrices endocriniennes lors de leur fabrication ou utilisation et, ce, parfois de façon importante. De plus, à travers les thématiques déchets et recyclage, même les substances interdites sont à considérer.

Effets suspectés sur la santé

Les PE sont soupçonnés d'être à l'origine de multiples effets. Toutefois, très peu d'études permettent d'établir un lien causal clair entre l'exposition à des PE et la survenue de pathologies chez l'homme. Les effets ont été majoritairement observés chez l'animal. Ils incitent néanmoins à la prudence.

- * Système reproducteur mâle (baisse de la qualité du sperme, malformations congénitales de l'appareil urogénital, baisse de la testostérone).
- * Système reproducteur femelle (endométriose, puberté précoce, anomalies de l'ovaire...)
- * Cancers hormono-dépendants (tumeurs et cancers du sein, cancers de l'utérus, des ovaires, des testicules et de la prostate).
- * Anomalies du développement (faible poids de naissance, prématurité, troubles du comportement, pathologies métaboliques, obésité, diabète insulino-dépendant de type 2).

Pour en savoir plus, voir le dossier web sur le site Internet de l'INRS
<http://www.inrs.fr/risques/perturbateurs-endocriniens/effets-sur-la-sante.html>

Quelles sont les actions en cours à l'INRS ?

L'INRS est fortement engagé dans l'évaluation et la prévention des risques chimiques en entreprise. Les perturbateurs endocriniens sont intégrés dans une approche globale d'évaluation et de prévention des risques chimiques, et plus spécifiquement des risques CMR (cancérogènes, mutagènes, reprotoxiques).

Tous les modes d'action de l'INRS sont engagés sur la thématique des perturbateurs endocriniens :

■ La recherche à travers :

- * des études toxicologiques expérimentales sur les dangers et les mécanismes d'action (études des effets de certains phtalates sur l'appareil reproducteur du rongeur mâle et du rôle déterminant des éléments de leur structure chimique dans leur toxicité ; étude des effets des insecticides pyréthrinoides sur le testicule fœtal de rats exposés *in utero* en analysant la production de testostérone),
- * des études épidémiologiques sur les dangers (étude de l'impact du phtalate de diisononyle (DiNP) proposé en substitution des phtalates les plus toxiques sur le niveau de testostérone sanguine de salariés de la plasturgie),
- * des études sur les voies d'exposition et, en particulier, la voie cutanée (études sur la caractérisation du flux de passage du bisphénol A et du phtalate de dibutyle (DBP) à travers la peau),
- * des études de biométrie chez les sujets professionnellement exposés (étude de l'exposition aux bisphénols A et S (BPA, BPS) des agents de caisse manipulant des tickets thermiques par des dosages urinaires de BPA et BPS ; étude de l'exposition au phtalate de diéthylhexyl (DEHP) des salariés des établissements hospitaliers porteurs de gants vinyle tout au long de la journée de travail par des dosages urinaires de métabolites du DEHP),
- * le développement de techniques de mesurage (analyses des substances dans l'air, dans les matériaux et des aérosols semi-volatils...).

■ L'assistance médicale, technique et juridique aux entreprises, aux services de santé au travail et aux partenaires institutionnels (CNAM, CARSAT, DGT, ANSES...).

■ La production d'informations et la communication à travers la publication et la diffusion de messages et de solutions de prévention adaptés aux différents publics concernés (fiches toxicologiques et DEMETER, articles techniques et scientifiques, presse, dossier...).

■ La formation de spécialistes en prévention des risques chimiques pour diffuser une culture de prévention et développer les compétences techniques des acteurs de terrain (formation des CARSAT, des médecins du travail, des IPRP...).

■ La veille documentaire.

Ces travaux ont contribué au renforcement de la réglementation sur les phtalates et le BPA (par exemple, le classement du phtalate de diisobutyle comme reprotoxique de catégorie 1B « Peut nuire au fœtus et à la fertilité », et celui du BPA comme reprotoxique de catégorie 1B « Peut nuire à la fertilité »). Ils sont également utilisés pour l'établissement des valeurs limites d'exposition professionnelle, des valeurs limites biologiques..., qui permettent d'évaluer les risques liés aux expositions des personnes dans un cadre professionnel.

Ces travaux ont contribué au renforcement de la prévention.

Quant aux données d'exposition sur le BPA, elles ont été prises en compte dans la proposition de restriction du BPA dans les papiers thermiques par l'*European Chemicals Agency* (ECHA).

De plus, des informations nouvelles sur le potentiel embryotoxique (en fonction notamment de la longueur et de la ramification de la chaîne ester) et les seuils de doses sans effet nocif de six phtalates sont une aide précieuse pour la substitution des phtalates les plus dangereux.

L'ensemble des actions de l'INRS sur ce sujet est en cohérence avec l'action 1.12 du *Plan Santé au Travail 3* (<http://travail-emploi.gouv.fr/IMG/pdf/pst3.pdf>) « Renforcer la connaissance des expositions professionnelles aux PE » et « Mettre en place une action d'information concernant les PE les plus identifiés sur les lieux de travail, comme le bisphénol A ».

Quels enjeux ?

L'INRS engage des travaux lorsqu'il existe des spécificités vis-à-vis du travail, comme un manque de connaissances sur les dangers d'une substance source d'expositions professionnelles ou sur les moyens d'évaluation et de prévention à mettre en place en milieu de travail.

→ Recherche

Concernant les dangers, l'INRS étudie les effets sur la reproduction (fertilité et développement) des PE et les cancers hormonaux dépendants. Pour les actions de recherche fondamentale, comme les mécanismes hormonaux de la perturbation endocrinienne, l'INRS s'appuie sur l'expertise des instituts scientifiques (ANSES, INSERM, INRA, CNRS et universités) travaillant dans le cadre de la stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens (SNPE).

L'INRS engage des travaux lorsqu'il existe des spécificités vis-à-vis du travail.

Concernant les expositions professionnelles, l'INRS développe des méthodes et des outils pour détecter au plus tôt, évaluer et limiter les expositions : mesures des substances dans l'air ou dans les matériaux (mises au point de techniques analytiques, valorisées en fiches Métropol), biométrie (étude DEHP en plasturgie, étude BPA/BPS et tickets thermiques, base de données Biotox) et études épidémiologiques (priorisation des PE, puis étude ciblée pour apprécier des effets, même pour les faibles doses).

→ Réglementaire

Une définition réglementaire européenne a été adoptée en septembre 2017 pour les PE utilisés comme principes actifs biocides, et en avril 2018 pour ceux utilisés comme pesticides. Elle devrait probablement être reprise par la suite dans les règlements REACH et CLP. À terme, un étiquetage des produits contenant des perturbateurs endocriniens, voire des retraits du marché, pourrait être mis en place. Néanmoins, le niveau de preuve suffisant

pour classer une substance comme PE paraît très élevé. Ainsi, une substance pourrait présenter de premières données présumant d'effets PE sans pour autant satisfaire au niveau de preuve suffisant à son classement définitif comme PE. Contrairement aux agents chimiques CMR, aucune classe de perturbateurs endocriniens suspectés ou présumés n'a été établie dans la réglementation européenne.

→ Prévention

L'autre débat scientifique sur les PE concerne leurs potentiels effets à faibles doses : contrairement à la toxicologie classique, les effets pourraient apparaître à faibles doses, diminuer lorsqu'on les accroît et augmenter à nouveau pour des doses plus élevées (absence de relation dose-réponse monotone). De plus, les mélanges de plusieurs substances PE peuvent présenter des effets complexes (ou effets cocktail) très différents de l'exposition aux substances seules. Ces questions controversées rendent difficile l'établissement de valeurs seuils sans effet et affaiblissent la notion de valeur limite d'exposition professionnelle.

Ces questions controversées affaiblissent la notion de valeur limite d'exposition professionnelle.

Pour l'INRS, il convient, sur ce sujet des perturbateurs endocriniens avérés, suspectés ou présumés, de suivre les principes généraux de prévention spécifiques aux agents chimiques CMR :

1. Éviter les risques, si possible en les supprimant.
2. Évaluer les risques et les combattre à la source.
3. Remplacer ce qui est dangereux par ce qui ne l'est pas ou ce qui l'est moins (principe de substitution des produits dangereux par des produits présentant moins de risques).
4. Privilégier les mesures de protection collective (ventilation et assainissement de l'air, système clos, mécanisation, encoffrement...) par rapport aux mesures de protection individuelle.
5. Former et informer les salariés, en particulier les femmes en âge de procréer, sur les risques et leur prévention, sans négliger les mesures d'hygiène et d'urgence.

En attendant de nouvelles données scientifiques sur cette question, l'INRS, toujours en suivant les principes généraux de prévention, conseille de privilégier la suppression du risque et la substitution des PE avérés et suspectés et, uniquement à défaut, de limiter les expositions au niveau le plus bas techniquement possible. Lors de la substitution, une attention particulière doit être portée à ne pas engendrer de déplacements de risque en remplaçant les PE par des substances présentant d'autres effets dangereux.

La problématique des PE avérés, suspectés ou présumés doit être intégrée dans une approche globale d'évaluation et de prévention des risques chimiques dans les entreprises. L'INRS souhaite donc que la question des PE soit traitée selon les mêmes principes de prévention que les CMR avérés (1A) et suspectés (1B).

Édition INRS ED 8001 • Juin 2018

© INRS • ISBN 978-2-7389-2371-4 • Disponible uniquement en version électronique
Conception graphique: Béatrice-Anne Fournier. Mise en pages: Sophie Boulet

Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles
65, boulevard Richard-Lenoir 75011 Paris • Tél. 01 40 44 30 00 • www.inrs.fr • info@inrs.fr

Toute représentation ou reproduction intégrale ou partielle faite sans le consentement de l'INRS, de l'auteur ou de ses ayants droit ou ayants cause, est illicite. Il en est de même pour la traduction, l'adaptation ou la transformation, l'arrangement ou la reproduction, par un art ou un procédé quelconque (article L. 122-4 du code de la propriété intellectuelle). La violation des droits d'auteur constitue une contrefaçon punie d'un emprisonnement de trois ans et d'une amende de 300 000 euros (article L. 335-2 et suivants du code de la propriété intellectuelle).