



Thomas Franchi-Godin

Problématique émergente des perturbateurs endocriniens en santé-travail : proposition d'outils dédiés à l'évaluation et à la prévention du risque en entreprise

Sous la direction du Pr. Guillaume Garçon

Mémoire de fin d'études de la 2^{ème} année de Master

Année universitaire 2018-2019 – MASTER 2 QEST

Composition des membres du jury et leur qualité :

- Président de jury : DENAYER Franck-Olivier – Doyen de la faculté d'Ingénierie et Management de la Santé – Université de Lille – Responsable de spécialité
- Premier membre de jury : GARÇON Guillaume – Professeur de toxicologie – Université de Lille – Directeur de mémoire
- Deuxième membre de jury : PEREIRA Lucie – Toxicologue industrielle – Action Santé Travail – Responsable du contrat de professionnalisation

Date : 3 octobre 2019

Table des matières

Introduction.....	7
I. Le système endocrinien	9
A. Présentation du système endocrinien.....	9
1. L'hypothalamus	10
2. La glande pituitaire	11
3. Le complexe hypothalamo-hypophysaire	11
4. La glande pinéale	12
5. La thyroïde, la glande parathyroïde et le thymus.....	12
6. Les glandes surrénales	13
7. Les glandes génitales.....	13
8. Autres organes	13
B. Les hormones.....	17
II. La perturbation endocrinienne	19
A. Historique	19
1. La conférence de Wingspread.....	19
2. Des effets recensés sur l'environnement.....	19
3. Des effets recensés sur l'homme	21
B. Définition	22
C. Mécanismes d'action	24
1. Liaison aux récepteurs hormonaux.....	24
2. Interactions avec des composants de la voie de signalisation hormonale en aval d'un récepteur.....	24
3. Interaction avec la biosynthèse de l'hormone.....	24
4. Interaction avec la concentration en hormone libre	25
5. Interaction avec l'expression des récepteurs hormonaux.....	25
D. La particularité des PE	26

1.	Une exposition ubiquitaire	26
2.	Un nouveau paradigme	27
3.	La fenêtre d'exposition	30
4.	L'effet cocktail.....	31
C.	La toxicité des PE.....	32
1.	Effet épigénétique et transgénérationnel	32
2.	Anomalie de la reproduction	34
3.	Malformations.....	34
4.	Cancers.....	35
5.	Maladies métaboliques.....	35
III.	Réglementation : Rappels et Limites	38
A.	Réglementation sur le risque chimique.....	39
1.	Réglementation sur les produits chimiques	39
2.	Limites de la réglementation face aux perturbateurs endocriniens.....	42
B.	L'évaluation du risque chimique	44
1.	Méthodologie actuelle.....	44
2.	Evaluation de l'exposition	46
3.	Limite en raison d'une exposition aux perturbateurs endocriniens	47
IV.	La prise en charge des PE en entreprise : proposition d'outils	49
A.	Méthodologie	49
B.	Résultats	55
C.	Discussion	62
1.	Interprétations des résultats en entreprise	62
2.	Limite de la démarche	63
V.	Conclusion.....	65
VI.	Bibliographie	66

Tables des illustrations

Figure 1: Glandes endocriniennes (Source : Human Anatomy 7 th edition [6])	9
Figure 2 : Complexe Hypothalamo-Hypophysaire (Source : Human Anatomy 7 th edition [6])	11
Figure 3 : Système rétrocontrôle de l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien [12] .	12
Figure 4 : Mécanismes d'action des hormones lipophiles et hydrophiles [8]	18
Figure 5 : Diminution de la population d'aigles durant le Silent Spring [17]	20
Figure 6 : Mécanismes d'action des perturbateurs endocriniens [26]	26
Figure 7 : Courbes dose-réponse (source : Casarett and Doull's Toxicology 9th edition [30])	28
Figure 8 : Mécanismes expliquant une relation non monotone [31].....	30
Figure 9 : Fenêtres d'exposition aux PE [35]	31
Figure 10 : Effets transgénérationnels [41].....	33
Figure 11: Notion d'exposome [52]	37
Figure 12 : Incidence de certains effets qu'engendrent les perturbateurs endocriniens aux Etats-Unis [53]	38
Figure 13 : Risque = Danger x Exposition (Source : Documents Internes AST).....	44
Figure 14 : Etapes mises en place pour la création de la liste.....	52
Figure 15 : Substances potentiellement PE communes	56
Figure 16 : Nombre de produits regroupant les substances	57
Figure 17 : Proportion de produits contenant des substances PE	58

Liste des Tableaux

Tableau 1 : Les glandes et leurs hormones [6] [7] [8] [9] [10] [13]	15
Tableau 2 : Classement CMR du règlement CLP (Source : Document Interne AST)41	
Tableau 3 : Score de risque pour la caractérisation du risque [55].....	45
Tableau 4 : Substances PE retrouvés en entreprises.....	55
Tableau 5 : Les 12 substances communes aux 4 entreprises	56
Tableau 6 : Effets PE des métaux lourds [1, 57, 58, 59].....	60

Glossaire

ABS	Acrylonitrile Butadiène Styène
ACD	Agent Chimique Dangereux
ACTH	Adreno Corticotrophic Hormone
ADH	Antidiuretic Hormone
BNP	Brain Natriuretic Peptide
CE	Commission Européenne
CLP	Classification, Labelling, Packaging
CMR	Cancérogène, Mutagène, toxique Pour La Reproduction
CRH	Corticotropin-Releasing Hormone
DEDuCT	Database Of Endocrine Disrupting Chemicals And Their Toxicity Profiles
DES	Diethylstilbestrol
DMNT	DNA Methyltransferase
DOHaD	Developmental Origins Of Health And Disease
EDKB	Endocrine Disruptor Knowledge Base
EE2	Ethinylestradiol
EPO	Erythropoïétine
EvRC	Evaluation Du Risque Chimique
FNA	Facteur Natriurétique Auriculaire
FSH	Hormone Folliculo-Stimulante
GH	Growth Hormone
GHIH	Growth Hormone-Inhibiting Hormone
GHRH	Growth Hormon Releasing Hormone
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormone
HCG	Human Chorionic Gonadotropin
IH	Inhibiting Hormone
INRS	Institut National De Recherche Et De Sécurité
LH	Hormone Lutéinisante
MSH	Melanocyte Stimulating Hormone
OCDE	Organisation De Coopération Et De Développement Economiques
OMS	Organisation Mondiale De La Santé

PCB	Polychlorobiphényles
PE	Perturbateur Endocrinien
PIH	Prolactin Inhibitor Hormone
PRF	Prolactin Releasing Factor
PRL	Prolactine
PXR	Pregnane X Receptor
RH	Releasing Hormone
TBT	Tributylétain
TEDX	The Endocrine Disruptors Exchange
TNC	Transnonachlore
TPE	Très Petite Entreprise
TRH	Thyrotropin-Releasing Hormone
TSH	Thyroid-Stimulating Hormone
UE	Union Européenne
US-EPA	United States Environmental Protection Agency
VLB	Valeur Limite Biologique
VLCT	Valeurs limites court terme
VLEP	Valeur Limite d'Exposition Professionnelle

Remerciements

Avant de commencer la lecture de ce rapport, je tiens à remercier l'ensemble des personnes qui m'ont permis de mener à bien ce mémoire.

Je tiens tout d'abord à remercier Lucie Pereira, j'ai grâce à elle appris beaucoup durant mon année et demi passée au sein d'Action Santé Travail.

Merci également au Professeur Guillaume Garçon qui m'a supervisé durant cette longue période de mémoire.

Je souhaite également remercier l'équipe du premier étage du centre d'Aix-Noulette pour leur bonne humeur et leur sympathie qui ont rendu cette année très rapide.

Enfin, je tiens à remercier mes amis, ma famille et en particulier Chloé pour leur soutien pour cette année de master fortement chargée.

Introduction

Aujourd'hui, l'exposition aux produits et agents chimiques est une thématique prenant de plus en plus d'ampleur dans le monde industriel. En effet, bien que l'hygiène au travail se soit nettement améliorée et que les expositions soient mieux maîtrisées qu'auparavant, la multitude de produits et leurs complexités font de la toxicologie industrielle un enjeu majeur en santé travail. L'émergence de nouvelles substances et de nouveaux effets viennent appuyer ce constat.

Problématique de santé actuelle, la notion de perturbation endocrinienne émerge. En raison de leurs effets sur l'enfant, de l'exposition quotidienne de la population et de leur omniprésence dans l'environnement, la conscience collective sur ce sujet prend de l'ampleur. Les perturbateurs endocriniens (PE) sont rapidement devenus une thématique environnementale importante et majeure en santé publique. La recherche autour de ce thème s'est alors beaucoup développée sur leurs effets et l'exposition au niveau de la population générale. Néanmoins de grandes zones d'ombre subsistent, la perturbation endocrinienne étant une notion extrêmement complexe.

Paradoxalement, la population professionnelle, plus fréquemment exposée à ce type de substance, reste peu armée et informée face à cette problématique. En effet, il n'existe que peu d'études spécifiques sur d'éventuels effets des perturbateurs endocriniens chez les travailleurs exposés [1] [2] [3]. Les données restent parcellaires mais convergent toutes vers un point : l'exposition aux perturbateurs endocriniens est importante en santé travail et des effets sont recensés sur les salariés. Quelques exemples sont présents dans la littérature, comme les perturbations hormonales (en particulier les FSH et les LH) des salariés exposés au Nickel [1], se traduisant par une augmentation des désordres sexuels (baisse de la libido, impuissance, éjaculation précoce). Une autre étude [2], évoque le lien entre une exposition professionnelle aux solvants (Benzène, Toluène Xylènes et Ethylbenzène) et développement du cancer de la prostate. Mais ces données peuvent être difficiles à utiliser en raison de plusieurs facteurs. La difficulté des études en milieu professionnel dépend des expositions multiples, il est donc difficile d'incriminer des substances auxquelles les salariés font face. Il faut tenir compte également des marqueurs d'effets peu accessibles et des biomarqueurs d'exposition trop peu souvent disponibles [4]. A ce jour, il persiste de grandes inconnues entre exposition professionnelle et perturbateurs endocriniens.

Cela se fait ressentir dans le milieu industriel. En effet, le manque de moyen, de temps, de réglementation et de connaissances pour identifier ces substances sont des freins majeurs pour leur prise en charge. En résulte, bien souvent, la non-prise en compte des perturbateurs endocriniens dans la démarche d'évaluation du risque chimique. Cette situation en Santé Travail est bien connue et le Ministère du Travail, de l'Emploi, de la Formation professionnelle et du Dialogue Social a intégré les perturbateurs endocriniens dans son Plan Santé Travail 2016-2020. Il y est demandé de « Renforcer la connaissance des expositions professionnelles aux perturbateurs endocriniens [...] Mettre en place une action d'information concernant les perturbateurs endocriniens les plus identifiés sur les lieux de travail » [5]. Néanmoins, le manque de moyen d'identification, les errances de la réglementation et les données scientifiques encore parcellaires rendent cette tâche difficile.

Le but de ce mémoire est donc de proposer des outils pour l'identification des perturbateurs endocriniens en entreprise, étape importante dans l'évaluation du risque chimique.

Dans un premier temps, le système endocrinien est décrit dans une revue plus anatomique pour comprendre l'impact que peuvent avoir ces substances et la complexité qui en découle. Puis, la perturbation endocrinienne et ses particularités seront abordées. Ensuite, la réglementation actuelle sur les produits chimiques en entreprise sera traitée pour montrer ses limites face à cette problématique. Enfin, des outils pour leurs identifications en santé travail seront proposés en se basant sur des entreprises rencontrées lors d'interventions.

I. Le système endocrinien

Il est nécessaire de comprendre ce qu'est le système endocrinien pour pouvoir comprendre l'envergure du problème. Cette partie traitera donc de l'anatomie et du fonctionnement du système endocrinien.

A. Présentation du système endocrinien

Le système endocrinien est un réseau de communication présent au sein de l'organisme. Il est composé d'un ensemble de glandes (Figure 1) et de tissus (rein, foie etc...) jouant le rôle de coordinateur et de régulateur de l'organisme. Il travaille en synergie avec le système nerveux pour ajuster les activités physiologiques du corps. Les glandes endocrines vont relâcher dans les fluides corporels (fluides interstitiels, sang, lymphe) des hormones pour assurer une diffusion systémique. L'effet de ces hormones ne survient pas directement, mais peut durer sur plusieurs jours. Celles-ci jouent donc un rôle dans un grand nombre de fonctions telles que l'équilibre de l'homéostasie, le développement de l'organisme (croissance et développement sexuel), le métabolisme etc... [6] [7] [8] [9] [10]

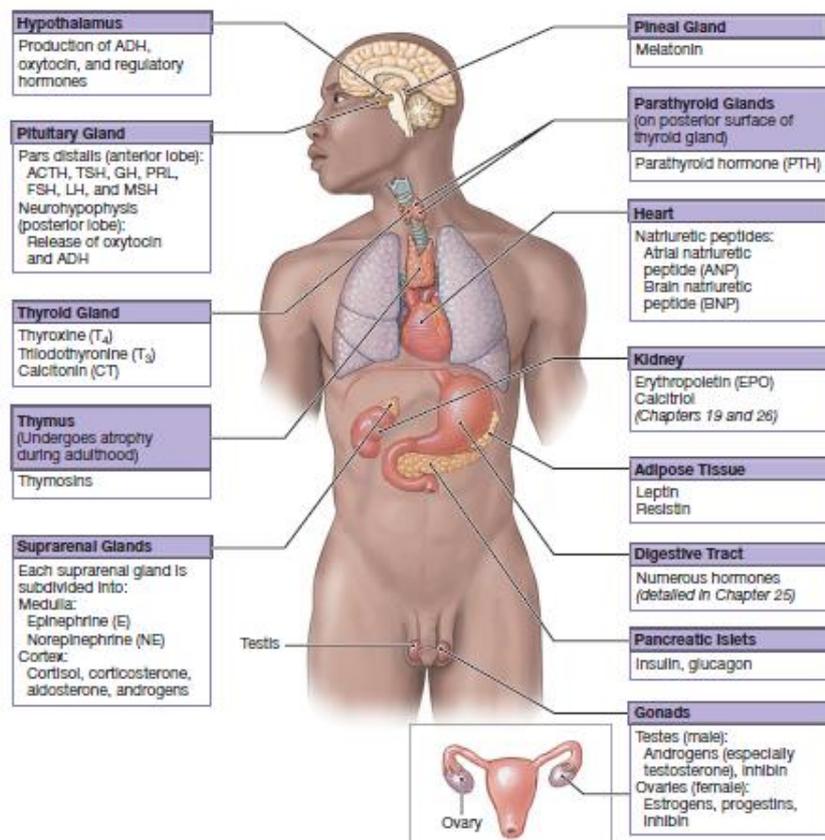


Figure 1: Glandes endocriniennes (Source : Human Anatomy 7th edition [6])

1. L'hypothalamus

L'hypothalamus fait partie du système nerveux central, il est situé sur la face ventrale de l'encéphale. Il est considéré comme le « cerveau endocrinien » par son action de coordination et de régulation des différentes glandes endocrines. Ce contrôle s'opère par la sécrétion de neurohormones de deux types : les hormones de libération (RH) et les hormones d'inhibition (IH). Ces hormones ont principalement pour cible l'hypophyse. Ce contrôle peut se faire également par le système nerveux, l'hypothalamus contenant des centres du système nerveux autonome qui exerce un contrôle neuronal directement sur la glande médullaire supra-rénale.

Les hormones de libération :

- La corticolibérine (CRH) qui stimule la libération de l'Adrénocorticotrope Hormone (ACTH) qui joue un rôle dans la stimulation de la glande surrénale et la sécrétion corticale des glucocorticoïdes.
- La gonadolibérine (GnRH) qui stimule la libération des gonadotrophines
- La somatocrine ou l'hormone de libération de l'hormone de croissance (GHRH),
- L'hormone de libération de la prolactine (PRF) qui stimule la production de lait,
- L'hormone de libération de la thyroïdostimuline (TRH) qui stimule l'hormone stimulant la thyroïde

Les hormones d'inhibition :

- L'hormone inhibant l'hormone de croissance (GHIH)
- L'hormone inhibant la prolactine (PIH)

En parallèle de ce contrôle, l'hypothalamus sécrète d'autres hormones qui seront stockées dans la partie postérieure de l'hypophyse :

- L'hormone antidiurétique (ADH) permettant la réabsorption de l'eau et exerçant une action de vasoconstriction (augmentation de la pression artérielle). [11]
- L'ocytocine, qui joue un rôle dans la contraction de l'utérus pendant l'accouchement et la production de lait maternel.

2. La glande pituitaire

La glande pituitaire ou hypophyse est située en-dessous de l'hypothalamus, dans la selle turcique, une dépression de l'os sphénoïde. L'hypophyse est divisée en deux parties :

- Un lobe antérieur, l'adénohypophyse composés de 5 différents types cellulaires sécrétant un grand nombre d'hormones (voir tableau 1).
- Un lobe postérieur, la neurohypophyse, reliée directement à l'hypothalamus par la tige pituitaire. C'est une projection de l'hypothalamus et sera vectrice de l'ADH et de l'ocytocine

Souvent oublié, un troisième lobe, le lobe intermédiaire, se situe entre les deux lobes. Cette partie sécrète la mélanostimuline qui stimule la synthèse de mélanine sous l'effet des UV-A au niveau des mélanocytes de la peau. [8]

3. Le complexe hypothalamo-hypophysaire

Lors d'une revue du système endocrinien, il est difficile de séparer l'hypothalamus et l'hypophyse. En effet, ils forment un complexe, véritable clef de voûte de cette architecture hormonale.

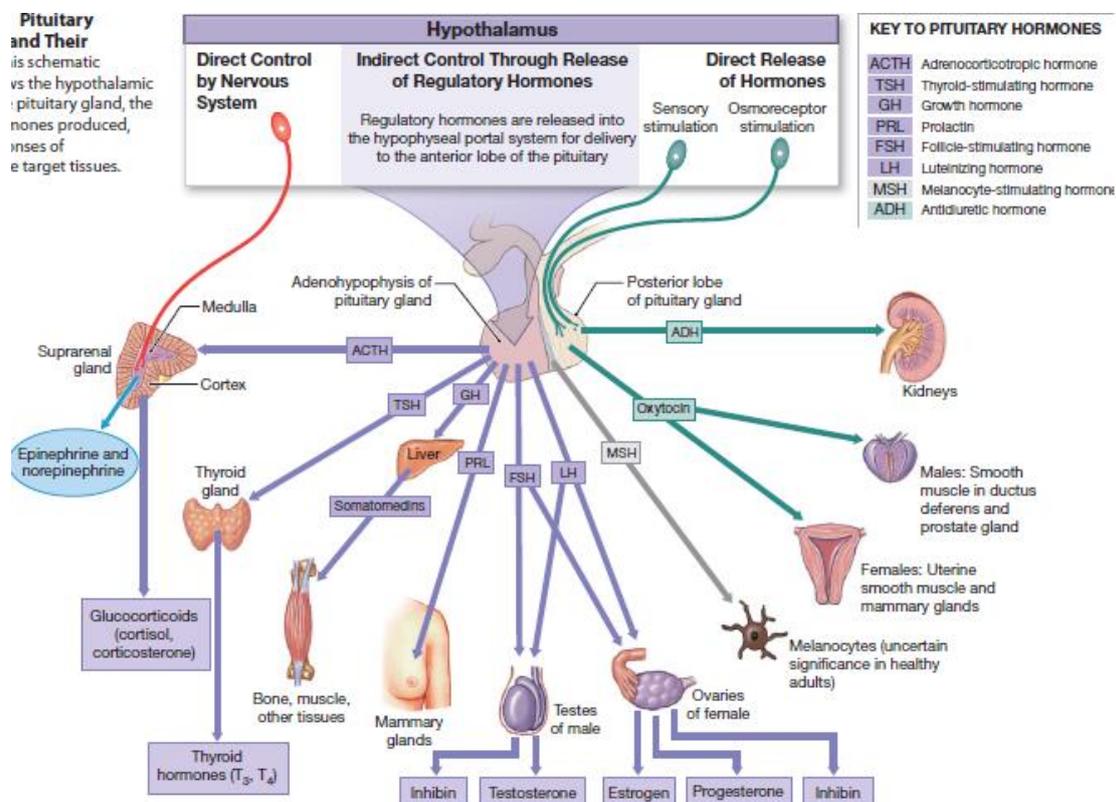


Figure 2 : Complexe Hypothalamo-Hypophysaire (Source : Human Anatomy 7th edition [6])

L'hypothalamus va induire un signal auprès de l'hypophyse à travers les RH ou les IH. La glande pituitaire pourra alors libérer ses hormones spécifiques qui elles-mêmes déclencheront une réponse auprès des organes cibles. Se dessinent alors des axes endocriniens (Figure 3). Ces axes se régulent grâce à un système de rétrocontrôle hormonal, pour les stimuler (rétrocontrôle positif) ou les ralentir (rétrocontrôle négatif). A noter également que l'activité neuronale peut intervenir dans cette régulation.

Tout se base donc sur un équilibre délicat. Un défaut en amont ou en aval de ces axes engendre la perte de l'homéostasie.

4. La glande pinéale

La glande pinéale ou épiphyse est une partie de l'épithalamus. Elle est composée de plusieurs types de cellules mais spécialement des pinéalocytes, cellules synthétisant la mélatonine, dérivé de la sérotonine. L'épiphyse est une sorte d'horloge biologique car elle régule le rythme circadien.

Il est également intéressant de noter que la mélatonine est une hormone ayant un pouvoir antioxydant. Elle protège donc les tissus du SNC contre les toxiques.

5. La thyroïde, la glande parathyroïde et le thymus

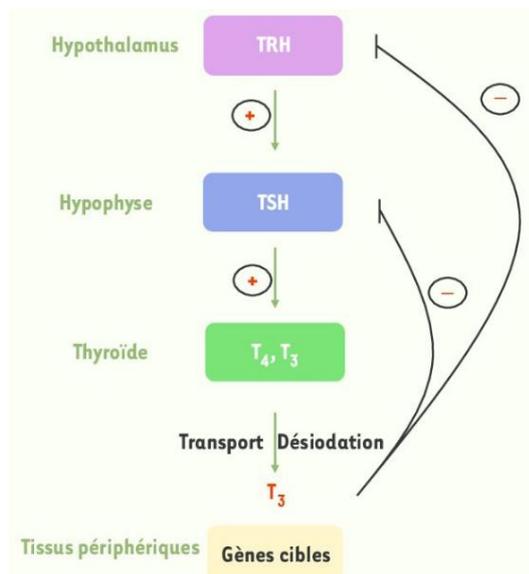


Figure 3 : Système rétrocontrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire-thyroïdien [12]

La thyroïde est une glande située au niveau de la trachée. Elle joue un rôle important dans le développement (notamment cérébral lors de l'embryogénèse), la croissance, le métabolisme des graisses, des sucres et des protéines, la régulation de la température et le rythme cardiaque. Les hormones assurant ces mécanismes sont la T3 et le T4.

La glande parathyroïde est attachée à la thyroïde par la capsule thyroïdienne, elle joue un rôle dans la régulation du calcium par la parathormone.

Le thymus lui est situé derrière le sternum. Il produit plusieurs hormones importantes dans le développement et la maintenance des défenses immunologiques.

Ces glandes sont très importantes et peuvent être une cible prioritaire pour les perturbateurs endocriniens.

6. Les glandes surrénales

Les glandes surrénales sont composées de deux parties principales, toutes deux sécrétant des hormones différentes :

- La corticosurrénale : produit 3 types d'hormones essentiels pour l'organisme : des glucocorticoïdes (cortisol), des minéralocorticoïdes (aldostérone), des androgènes.
- La médullosurrénale synthétise les catécholamines (adrénaline et noradrénaline)

Ces glandes jouent un rôle dans la gestion du stress, dans la concentration sanguine en minéraux et dans le développement.

7. Les glandes génitales

Elles regroupent les testicules et les ovaires et jouent un rôle dans le développement sexuel et la gamétogénèse.

Les testicules produisent :

- La testostérone qui agit sur la production de sperme, de l'apparition des caractères sexuels secondaires, sur la stimulation des muscles etc...
- L'inhibine qui permet de maintenir une production normale de sperme.

Les ovaires produisent :

- Les œstrogènes (œstradiol) : qui agissent sur la maturation de l'ovocyte et le développement de l'utérus.
- Les progestines (progestérone) : facilite le mouvement de l'œuf fécondé dans l'utérus.

8. Autres organes

Hormis les glandes, d'autres organes peuvent produire des hormones et ainsi jouer un rôle dans le système endocrinien. En parallèle de leurs fonctions « primaires », ils vont produire des hormones.

Le cerveau

Il peut être considéré comme une glande à part entière. En effet, il produit un bon nombre d'hormones qui ont une action locale : la dopamine, le glutamate, la sérotonine ou encore l'adrénaline.

Les reins

Les reins produisent de la rénine qui joue un rôle dans l'activation de l'angiotensine, de l'érythropoïétine qui favorise la production de globule rouge et le calcitriol qui joue un rôle dans l'absorption du calcium et du phosphore.

Le cœur

Les cellules du myocarde produisent le facteur natriurétique auriculaire (FNA) et le peptide cérébral natriurétique (BNP) qui permettent d'augmenter la pression artérielle ou le volume sanguin.

Le pancréas

Il produit un grand nombre d'hormones : l'insuline, le glucagon, la somatostatine, le polypeptide pancréatique. Elles jouent un rôle pour la gestion du glycogène et des glucoses, l'inhibition d'autres hormones et de la production de bile.

Le système gastro-intestinal

Régulièrement qualifié de deuxième cerveau, les intestins produisent de nombreuses hormones impliquées dans différentes fonctions. Au vu des dizaines d'hormones différentes produites par le système gastro-intestinal, quelques-unes sont cités à titre d'exemple [13] :

- L'estomac produit de la ghréline qui stimule l'appétit et favorise la vidange gastrique. Il sécrète également de la leptine qui contrôle l'appétit.
- Les gastrines qui stimulent la sécrétion d'acide gastrique, stimule la croissance de la muqueuse intestinale, augmente la motilité gastrique et intestinale.
- La motiline dans l'intestin qui augmente la vidange gastrique et la motilité de l'intestin grêle.

Le tissu adipeux

Les adipocytes produisent également des hormones, notamment la leptine, responsable du contrôle de la satiété.

- ⇒ A travers cette revue des différentes glandes et organes participant au système endocrinien et de leurs principales hormones produites, plusieurs constats ressortent.
- ⇒ Le système endocrinien est un système regroupant un grand nombre de glandes et d'organes et se retrouve donc dans tout l'organisme. Cela lui permet d'assurer ses nombreuses fonctions.
- ⇒ Tout ce système est lié, notamment par la formation d'axes hormonaux. Cet équilibre est délicat, car une atteinte en amont ou en aval de cette chaîne peut déséquilibrer totalement cette machinerie.
- ⇒ Ces caractéristiques font du système endocrinien un domaine d'étude intéressant mais également une cible inquiétante pour les xénobiotiques, car il peut être attaqué sur plusieurs fronts.

Le tableau ci-après, (Tableau 1) résume les différentes glandes, leurs hormones et leurs actions. Néanmoins cette liste n'est pas exhaustive, les principaux acteurs sont évoqués. Les généralités sur les hormones seront détaillées par la suite.

Tableau 1 : Les glandes et leurs hormones [6] [7] [8] [9] [10] [13]

Glande / organe	Hormone	Fonction
Neurohypophyse	ADH	Augmentation de la réabsorption de l'eau au niveau des reins ; Augmentation de la pression artérielle
	Ocytocine	Contraction des muscles (Utérus, prostate), Sécrétion du lait
Adénohypophyse	GH	Croissance ; métabolisme et catabolisme des lipides ; synthèse des protéines
	TSH	Augmentation de la production de thyroxine
	ACTH	Sécrétion de cortisol par les corticosurrénales
	FSH	Stimulation de la sécrétion d'œstrogène et du développement du follicule ; Maturation des spermatozoïdes
	LH	Ovulation ; Formation du corps du corps jaune ; Stimulation de la sécrétion de progestérone et de la testostérone
	PRL	Stimulation de la production de lait
	MSH	Augmentation de la synthèse de la mélanine dans l'épiderme
Epiphyse	Mélatonine	Ralentissement de la maturation des gamètes ; Action possible sur les rythmes circadiens

Thyroïde	Thyroxine (T ₄) Triiodothyronine (T ₃)	Stimulation du métabolisme des tissus, de l'utilisation de l'énergie, de la croissance
	Calcitonine	Diminution des concentrations de calcium dans les fluides
Parathyroïde	Parathormone	Libération du calcium dans les fluides
Thymus	Thymosine	Développement et maturation des lymphocytes
Corticosurrénales	Aldostérone	Augmentation de la réabsorption du sel et de l'eau ; Accélération du passage du potassium dans les urines
	Corticostéroïdes	Augmentation de la production de glucose et la libération des acides aminés Stress et réponses immunitaires
Médullosurrénales	Adrénaline, Noradrénaline	Gestion du stress Métabolisme du glycogène Augmentation pression artérielle et fréquence cardiaque
Pancréas	Insuline	Diminution du sucre sanguin ; Formation de glycogène
	Glucagon	Augmentation du sucre sanguin ; Conversion du glycogène en glucose
	Somatostatine	Inhibition de la sécrétion d'insuline et de glucagon
	Polypeptide pancréatique	Régulation de la production d'enzymes pancréatiques ; Inhibition des contractions de la vésicules biliaires
Ovaires	Œstrogène	Croissance de l'endomètre et développement des caractères secondaires
	Progestérone	Croissance de l'endomètre et empêchement de la contraction du muscle utérin
Testicules	Testostérone	Augmentation de la croissance des spermatozoïdes, des poils, des muscles, des os
	Inhibine	Inhibition de la production de FSH
Placenta	CG	Maintient le corps jaune et produit la progestérone
Rein	Rénine	Production d'angiotensine
	EPO	Stimulation de la production de globules rouges
	Calcitriol	Stimule l'absorption du calcium et du phosphore
Tissu Adipeux	Leptine	Régule l'appétit
Cœur	FNA BNP	Régulation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque
	Ghréline	Favorise l'appétit et la vidange gastrique
Tractus gastro-intestinal	Gastrines	Sécrétion d'acide gastrique Stimule la croissance de la muqueuse intestinale Augmente la motilité gastrique et intestinale
	Motiline	Augmente la vidange gastrique Augmente la motilité de l'intestin grêle
	Leptine	Régule l'appétit

B. Les hormones

Une fois les caractéristiques du système endocrinien connues, il est important de connaître les différentes hormones et leur fonctionnement pour comprendre comment les perturbateurs endocriniens peuvent agir. Les hormones sont libérées dans le sang par les glandes en petite quantité pour aller agir sur des cibles spécifiques.

Les hormones sont organisées en plusieurs familles en fonction de leur structure chimique [6] :

- Les dérivés amino-acides : ce sont de très petites molécules possédant une structure similaire aux amino-acides. Les catécholamines, par exemple appartiennent à cette catégorie.
- Les hormones peptides : ce sont des chaînes d'acides aminés. Il s'agit du plus grand groupe d'hormones. Toutes les hormones de la glande pituitaire appartiennent à cette catégorie.
- Les hormones stéroïdiennes : elles sont dérivées du cholestérol. Les organes reproducteurs et le cortex de la glande surrénale en sécrètent.
- Les eicosanoïdes : ce sont de petites molécules libérées par la plupart des cellules.

Pour engendrer un effet, les hormones se fixent à des récepteurs qui leur sont spécifiques. Les récepteurs ne sont pas présents dans toutes les cellules, les hormones n'agissent donc pas à n'importe quel endroit de l'organisme. Il faut également prendre en compte la temporalité. En effet, certains récepteurs ne sont disponibles qu'à des périodes de la vie. Il existe deux types de récepteurs (Figure 4) :

- Des récepteurs nucléaires, intracellulaire, qui, liés à leur hormone, agissent directement sur l'ADN pour réguler l'expression de certains gènes. C'est par exemple le cas des hormones stéroïdiennes et thyroïdiennes, molécules lipophiles qui peuvent entrer dans la cellule.
- Des récepteurs membranaires, qui liés à leur hormone, engendrent un effet dans la cellule par la formation d'un second messager. C'est le cas par exemple des hormones peptides et les catécholamines, molécules hydrophiles qui ne peuvent franchir la membrane cellulaire.

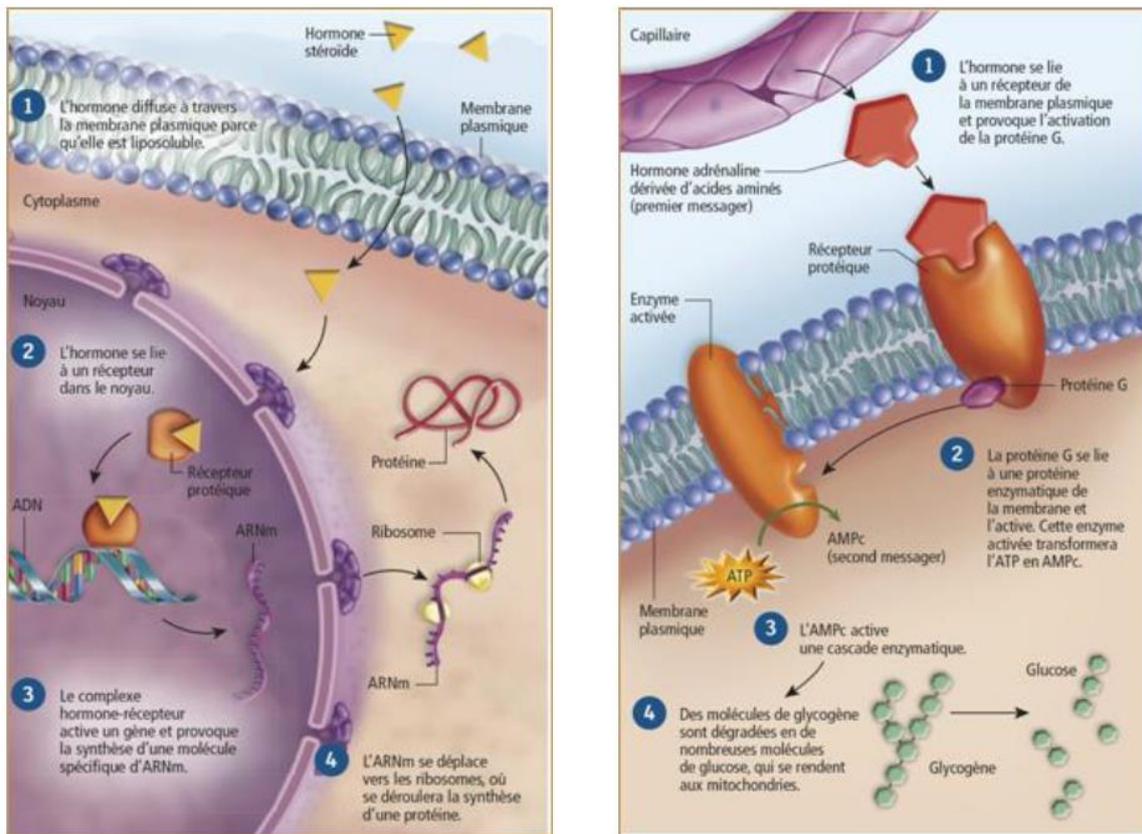


Figure 4 : Mécanismes d'action des hormones lipophiles et hydrophiles [8]

- ⇒ Les hormones possèdent différentes structures chimiques en fonction de leur domaine d'action. Les lipophiles agissent au niveau du noyau, les autres agissent par la libération d'un second messageur.
- ⇒ Les hormones sont libérées dans le sang en faible quantité et sont grandement spécifiques à leur cible
- ⇒ La temporalité a son importance, certains récepteurs n'étant disponibles qu'à certaines périodes de la vie.

Cette revue plus anatomique permet d'avoir un aperçu de la problématique des perturbateurs endocriniens. Tout d'abord, le système endocrinien se répartit au sein de l'organisme entier et produit de nombreuses hormones. Les cibles sont donc multiples. Ensuite, les hormones agissent à petite dose et peuvent entrer en contact avec l'ADN directement ou indirectement par le biais de récepteur. Mais ce qui ressort principalement de l'endocrinologie et de cette partie est la complexité de ce système. Cela engendre donc des difficultés pour l'étude et la prise en charge des perturbateurs endocriniens qui seront détaillés dans la partie suivante.

II. La perturbation endocrinienne

A. Historique

1. La conférence de Wingspread

Le concept de perturbateur endocrinien (PE) est une thématique récente. Cette notion est née de découvertes qui se sont recoupées en 1991, lors d'une conférence organisée à Wingspread, Winsconsin, par la zoologiste et épidémiologiste américaine Theo Colborn. Le but étant de réunir les chercheurs travaillant sur les altérations du développement et du comportement sexuel induites par la pollution environnementale. Résulte de ce colloque la déclaration de Wingspread [14]. L'idée que ce phénomène provient d'un même mécanisme est alors apparue : « Un grand nombre de substances chimiques produites par l'Homme qui ont été rejetées dans l'environnement, ainsi que quelques substances naturelles, possèdent la capacité de perturber les systèmes endocriniens des mammifères y compris l'espèce humaine [15] ».

Même si cette notion reste récente, des effets avaient déjà été remarqués plusieurs décennies auparavant, sur la faune mais également sur l'homme.

2. Des effets recensés sur l'environnement

Le Silent Spring et l'exemple de l'aigle américain

Rachel Carson, biologiste américaine, publia en 1962 son livre nommée « Silent Spring ». Dans cet ouvrage, la scientifique dénonça l'utilisation massive des pesticides, contaminant les compartiments de l'environnement et nuisant à la faune et la flore. Un effondrement des populations d'oiseaux a notamment été remarqué, rendant le « Printemps Silencieux ». [14]

Le DDT et les pesticides organochlorés ont été rapidement mis en avant. En effet, l'exposition aux DDE, métabolite très actif du DDT, peut induire une inhibition de la synthèse des prostaglandines dans la glande mucoïde de la coquille d'œuf [16]. Au niveau macroscopique, ce manque va se traduire par la formation d'une coquille plus fine, la rendant plus fragile lors des couvées ou des possibles impacts. Ainsi, peu d'oisillons pouvaient voir le jour.

L'aigle américain, au sommet de la chaîne alimentaire, fut particulièrement touché (Figure 5). Ce qui a permis de mettre en évidence également un effet de biomagnification de ce PE au sein de la chaîne trophique.

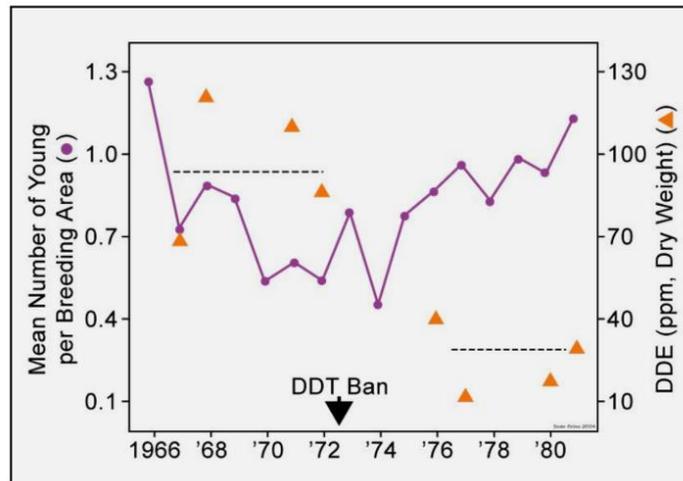


Figure 5 : Diminution de la population d'aigles durant le Silent Spring [17]

Les alligators du lac Apopka

Il s'agit d'un deuxième exemple des effets du DDT sur la reproduction d'une espèce. Il s'agit des alligators du lac Apopka situé en Floride. Dans les années 1980, les chercheurs de l'Université de Floride observèrent une diminution importante du nombre d'alligators, d'une augmentation de mâles possédant un micropénis et de diverses anomalies testiculaires. [18]

Une contamination conséquente en DDT et en DDE, son métabolite, a été mise en évidence. Les taux de DDE étaient jusqu'à 20 fois plus élevés dans le sang des alligators d'Apopka que ceux des lacs voisins et jusqu'à 100 fois dans les œufs. Il a été démontré que le DDE a une action œstrogénique, conduisant à la féminisation de la population d'alligators. [14]

Le pseudohermaphrodisme des gastéropodes marins

La masculinisation des femelles de certaines espèces de gastéropodes peut être citée en exemple. Ce phénomène, dit « d'imposex » a touché le *Nucella Lapillus*, le bulot et l'océnèbre vers la fin des années 70. Le tributylétain (TBT) utilisé dans les peintures antisalissures des bateaux a rapidement été mis en cause. Cette substance a été démontrée comme ayant des propriétés anti-œstrogéniques. Le TBT a alors été interdit dans les années 80. Cette proscription a permis d'inverser la tendance. En effet, 20 ans après, la proportion de femelles indemnes ou peu touchée a triplé. Néanmoins, il persiste encore aujourd'hui des effets sur ces populations avec 60% d'infertilité chez les femelles pourpres en 2003. [18] [19]

3. Des effets recensés sur l'homme

Le cas du diéthylstilbestrol

Dans les années 1950 à 1970, le diéthylstilbestrol ou D.E.S, une hormone de synthèse non stéroïdienne à activité oestrogénique fut prescrite en abondance pendant les grossesses. Ce traitement avait pour but de prévenir les fausses couches, réduire les risques de prématurités et traiter les hémorragies gravidiques. Il a été estimé, qu'en France, 160 000 enfants ont été exposés in utero [20] [21]. Même si l'exposition eût lieu il y a plus de 50 ans, les conséquences sont encore d'actualité.

Mais un traitement des mères au D.E.S engendre des conséquences sur la descendance féminine et masculine.

Avec pour les femmes :

- Anomalie du développement de l'appareil reproducteur
- Stérilité
- Fausses couches, grosses extra-utérines, accouchements prématurés
- Cancer de l'appareil reproducteur : adénocarcinome à cellules claires du vagin

Tandis que chez les hommes, les effets recensés sont :

- Incidence accrue de : hypospadias, cryptorchidie, testicules hypotrophiques et kystes de l'épididyme
- Anomalie du spermogramme

Des anomalies peuvent également toucher la troisième génération. En effet, plusieurs effets ont été recensés :

- Pour les filles : un retard de régularisation des règles
- Pour les garçons : hypospadias
- Qu'importe le sexe : atrésie de l'œsophage et naissance prématurée

La chlordécone aux Antilles Françaises

De 1973 à 1993, la chlordécone, insecticide organochloré, a été utilisée en Martinique et Guadeloupe pour lutter contre le charançon du bananier. Sa toxicité était connue bien longtemps avant son interdiction. En effet, dès les années 70, ses propriétés hormonales de type oestrogénique et progestagénique ont été clairement établies, ainsi que des effets reprotoxiques, neurotoxiques et cancérigènes. Ces découvertes

avaient conduit l'Environmental Protection Agency (EPA) à interdire son utilisation dès 1977. Son interdiction en France fut retardée à la suite de dérogations demandées par l'industrie bananière. [22]

Sa large utilisation a engendré une contamination de l'environnement, qui indirectement a touché l'Homme par l'alimentation. De nombreux effets sur l'homme ont été relevés :

- Risque accru de développer un cancer de la prostate
- Accouchement prématuré
- Retard dans le développement cognitif et moteur des nourrissons

La notion de perturbation endocrinienne par des xénobiotiques reste récente et de nombreuses découvertes se réalisent encore aujourd'hui. Néanmoins, même si cette découverte est contemporaine, l'historique (non exhaustif) permet de constater que les premiers effets recensés sont beaucoup plus anciens.

Même si la découverte des effets perturbateurs endocriniennes a bientôt une trentaine d'année, des discordances persistent encore pour leurs définitions.

B. Définition

La définition d'un perturbateur endocrinien est actuellement encore vectrice de confusion. Un consensus clair n'est pas encore présent. En effet, les nouvelles découvertes ou la sémantique selon des intérêts subjectifs font de l'élaboration d'une définition universelle une tâche âpre. Néanmoins, de nombreuses définitions ont vu le jour, traduisant bien le manque de consensus international.

La première définition ayant vu le jour date de 1996 est le résultat d'un colloque organisé à Weybridge par la Commission Européenne, l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE), l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et l'industrie chimique européenne. Un perturbateur est « *une substance étrangère à l'organisme qui produit des effets délétères sur l'organisme ou sa descendance, à la suite d'une modification hormonale* ». [14]

L'Agence de protection de l'environnement des Etats-Unis (US-EPA) peu de temps après, définit un perturbateur endocrinien comme « *agent exogène qui interfère avec la synthèse, la sécrétion, le transport, la liaison, l'action ou l'élimination d'hormones*

naturelles du corps, responsables du maintien de l'homéostasie, de la reproduction, du développement et du comportement ».[14]

L'OMS, en 2002, quant à elle propose a définition ci-après : « *les perturbateurs endocriniens sont des substances chimiques d'origine naturelle ou artificielle étrangères à l'organisme qui peuvent interférer avec le fonctionnement du système endocrinien et induire ainsi des effets délétères sur cet organisme ou ses descendants ou des sous-populations* ». Cette définition a été mise à jour dans un rapport paru en 2012 [18].

L'Union Européenne (UE) quant à elle a mis du temps à statuer sur une définition. En effet, il fallut attendre 2018, pour que la définition de l'OMS soit validée par la commission européenne [23]. Partant de cette définition, l'Union Européenne a défini des critères d'identification des PE. Ces critères sont repris dans les deux listes suivantes :

- Biocides, publiés et adoptés fin 2017
- Pesticides, publiés et adoptés courant 2018.

La difficulté d'établir un consensus se démarque sur ce qu'est un effet délétère engendré par un perturbateur endocrinien. A partir de quel moment un effet est considéré comme délétère ? Un effet qui peut paraître anodin peut avoir des conséquences qui verront le jour après une certaine latence. Ces désaccords sont un frein à l'identification des perturbateurs endocriniens.

La définition de la perturbation endocrinienne est complexe et reste encore aujourd'hui soumise à débat. L'absence de consensus entraine des problèmes d'identification au niveau des PE, mais également des différences de vision entre les différents organismes. L'Europe a récemment statuer sur cette définition, pouvant être jugé insatisfaisante par certains [24], mais il est nécessaire maintenant d'avoir une standardisation au niveau des états membres.

Pour identifier un effet perturbateur endocrinien, il est nécessaire de comprendre les mécanismes d'action qui leurs sont associés.

C. Mécanismes d'action

Les perturbateurs endocriniens peuvent interagir de plusieurs manières pour déséquilibrer l'homéostasie du système hormonal. Les principaux mécanismes d'action sont soit une imitation ou une inhibition de l'action de l'hormone, soit la perturbation de la production, du transport, de l'élimination ou de la régulation d'une hormone ou de son récepteur. Néanmoins, les interactions sont encore peu connues en raison de la multiplicité des cibles et de la complexité du système endocrinien. La présente partie regroupe les différents mécanismes d'actions connus à ce jour (Figure 6). [25] [26]

1. Liaison aux récepteurs hormonaux

Un de premiers mécanismes à avoir été mis en évidence consiste en la liaison d'une substance aux récepteurs hormonaux. Le xénobiotique prend alors la place de l'hormone, induisant deux types d'effet :

- Un effet mimétique ou agoniste qui se fait par analogie de structure chimique avec le ligand naturel. La demi-vie des perturbateurs endocriniens étant plus longue que celle des hormones, la réponse durera plus longtemps. C'est le cas du Bisphénol A par exemple qui peut mimer l'activité de l'œstrogène.
- Un effet antagoniste. En parallèle, certains xénobiotiques peuvent bloquer le récepteur dans leur forme inactive. C'est le cas par exemple des polychlorobiphényles (PCB) qui peuvent bloquer les récepteurs hormonaux de la thyroïde.

Les PE peuvent alors se fixer également aux récepteurs hormonaux au niveau du noyau et exercer une action agoniste ou antagoniste sur la transcription des gènes.

2. Interactions avec des composants de la voie de signalisation hormonale en aval d'un récepteur

Certains xénobiotiques peuvent interagir directement sur la voie hormonale et ne nécessitent pas une interaction avec un récepteur. Cette interaction peut se faire sur de multiples sites, rendant l'identification de la source et de l'effet difficile. Ce mécanisme peut entraîner également des effets toxiques directs et non endocriniens.

3. Interaction avec la biosynthèse de l'hormone

Des molécules peuvent avoir une incidence sur la biosynthèse ou la dégradation des hormones en l'inhibant ou en l'exacerbant. Une modification de la concentration en

hormone homogène a donc lieu. Soit en augmentant la concentration en hormone, entraînant un effet plus important (catalyse de la biosynthèse ou inhibition du catabolisme), soit à l'inverse en diminuant la concentration (inhibition de la biosynthèse et promotion du catabolisme).

4. Interaction avec la concentration en hormone libre

Les hormones ayant un caractère hydrophobe sont transportés dans le sang grâce à des protéines de transport. Les PE sont communément lipophiles, ils peuvent donc rentrer en compétition avec les hormones pour se lier à ces protéines de transport. Ce qui modifie le rapport hormone libre active / hormone conjuguée inactive.

D'autres xénobiotiques peuvent agir sur la concentration en hormone libre sans rentrer en compétition avec les hormones. Ils agissent en amont sur la biosynthèse ou la dégradation des protéines de transport.

5. Interaction avec l'expression des récepteurs hormonaux

La stimulation ou l'inhibition des récepteurs hormonaux, autre effet des PE, peut également perturber l'homéostasie hormonale. Une perte de récepteurs entraînant une perte d'effet tandis qu'une hausse entraîne un effet exacerbé.

Pour finir, il est important de préciser qu'un perturbateur endocrinien peut avoir plusieurs cibles et plusieurs modes d'action. Même si de plus en plus de recherches et de données voient le jour concernant ces mécanismes d'action, ils restent tout de même peu compris et nécessite plus de données.

Les mécanismes d'action sont de plus en plus étudiés, ce qui nous a amené à identifier ceux-ci-dessus. Néanmoins, ils restent difficiles à rechercher et l'effet pouvant se réaliser à distance du lieu « d'impact », la détermination d'un effet à un mécanisme d'action est très complexe. Mais d'autres paramètres rendent les PE difficiles à prendre en charge.

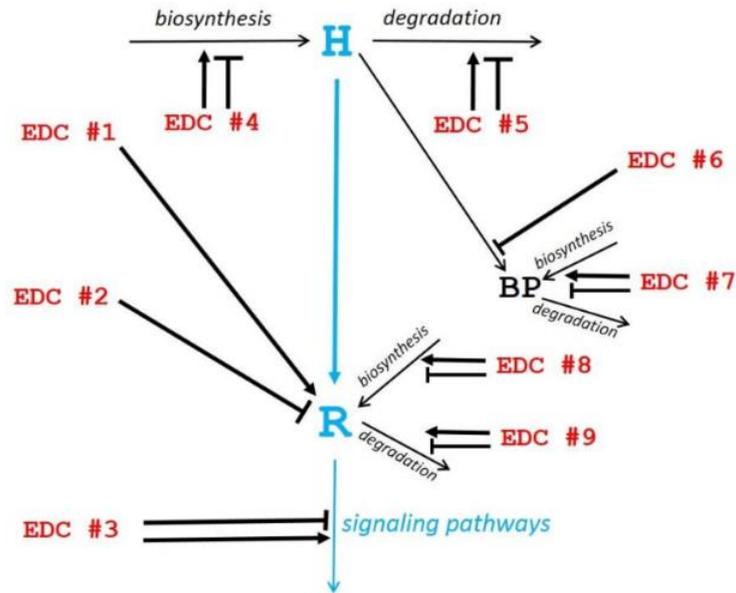


Figure 6 : Mécanismes d'action des perturbateurs endocriniens [26]

D. La particularité des PE

De nombreux paramètres rendent compliquée l'évaluation des risques liée aux perturbateurs endocriniens dans le monde du travail. En effet, ces substances présentent de nombreuses caractéristiques remettant en question les paradigmes classiques de la toxicologie et de l'évaluation et de la gestion du risque.

1. Une exposition ubiquitaire

Un des premiers aspects rendant la gestion des perturbateurs endocriniens au travail fastidieuse est l'exposition journalière de tout individu. En effet, nous vivons actuellement dans un environnement chimique. Nous consommons, nous respirons et nous nous appliquons des substances chimiques quotidiennement. C'est cette exposition ubiquitaire qui a fait des perturbateurs endocriniens une thématique de santé publique majeure. C'est cette forte exposition populationnelle qui a éclipsé les travaux en santé travail.

Exposition par l'alimentation

La voie principale d'entrée des PE dans l'organisme au sein de la population générale est la voie digestive. En effet, ils sont retrouvés en quantité non négligeables dans les aliments que nous ingérons chaque jour. Des associations telles que Générations Futures, ont réalisé des études sur la quantité de produits chimiques contenus dans les repas d'une journée. 81 substances chimiques différentes sont retrouvées, dont 37

reconnues comme perturbatrices du système endocrinien. Il ne faut pas oublier l'eau dans cette équation. En effet, il faut noter la présence de pesticides dans les nappes phréatiques, de résidus médicamenteux n'étant pas filtrés par les stations d'épurations etc... [27]

Une contamination indirecte des aliments peut aussi avoir lieu en raison de la nature du packaging. Des polluants peuvent migrer de l'emballage vers le produit consommé. C'est le cas notamment des plastiques des plats à réchauffer et des produits de revêtement des boîtes de conserve.

Exposition par inhalation

En parallèle de l'alimentation, la pollution de l'air, et en particulier de l'air intérieur peut également être prise en compte. Même si la voie alimentaire reste la plus importante, la contamination de l'air ambiant n'est pas à négliger. Les phtalates présents dans de nombreux cosmétiques qui se dispersent dans l'atmosphère ambiante peuvent être pris comme exemple. [27][28]

A contrario, au sein du milieu professionnel, la voie par inhalation est la voie principale pour l'exposition aux produits chimiques.

Exposition cutanée

Également sous-estimée, l'exposition cutanée est à prendre en compte. Les produits cosmétiques sont quotidiennement utilisés et peuvent conduire des PE comme des phtalates par exemple. Cela ne concerne pas que le maquillage, mais également les produits de toilettes, capillaires et de parfumerie. [27]

Cette exposition ubiquitaire journalière de la population générale a entraîné des prises de conscience, faisant des PE une problématique majeure de santé publique. Néanmoins d'un point de vue santé travail, ce constat entraîne des difficultés. La première est de savoir si des effets perturbateurs endocriniens sont liés à une exposition professionnelle ou bien quotidienne. La deuxième concerne le bruit de fond de la population pouvant rendre la recherche de biomarqueurs complexe.

2. Un nouveau paradigme

Jusqu'ici, la toxicologie reposait sur le paradigme émis par Paracelse, pharmacien du 16^{ème} siècle : « *Dosis sola facit venenum* », Seule la dose fait le poison. Cette loi se

base sur l'existence d'une relation linéaire entre la dose et l'effet. C'est de cette relation que découlent les démarches d'évaluation des risques et de prévention. Néanmoins, les récentes découvertes et notamment sur les perturbateurs endocriniens remettent en question le socle de cette science.

En effet, comme il l'a été évoqué précédemment, les hormones agissent à très faibles doses. Il en va de même pour les perturbateurs endocriniens. La courbe dose-effet devient alors non-monotone. Cette notion reste encore récente et depuis les dix dernières années, de plus en plus d'études mettent en avant ce phénomène. Les types de courbes reportés sont en U et en U inversé (ou forme de cloche). Néanmoins une courbe en U, autrement dit effet maximal aux deux bornes extrêmes, indique que la toxicité tend vers l'infini lorsque la concentration se rapproche vers 0, ce qui est difficilement imaginable. Cela laisse donc supposer que qu'il existe une valeur en deçà de laquelle la réponse rediminue. La courbe dose-réponse tend alors vers une courbe sinusoïdale [29] [30] [31] [32] (Figure7).

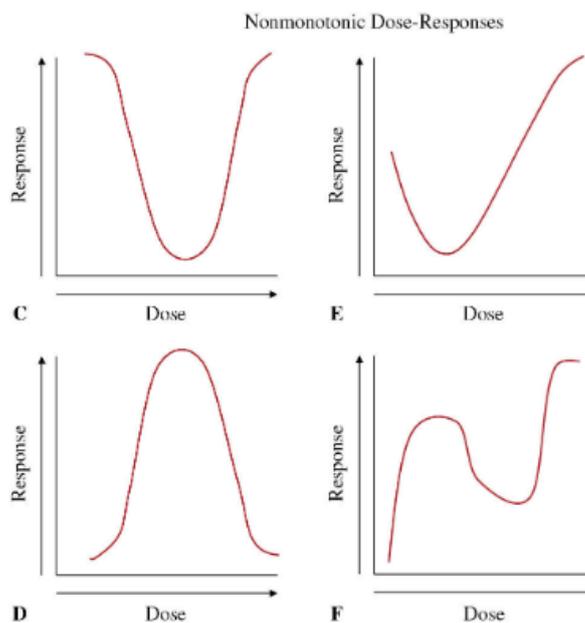


Figure 7 : Courbes dose-réponse (source : Casarett and Doull's Toxicology 9th edition [30])

Plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer une telle relation dose-réponse (figure 8) [31].

- a. La première, la plus fréquente, explique cette particularité par l'induction d'effets antagonistes. A faible doses, les perturbateurs endocriniens agissent spécifiquement sur leurs récepteurs cibles. A forte dose, les récepteurs sont saturés, les substances vont donc aller se fixer sur d'autres récepteurs qui peuvent avoir un effet inhibiteur de la même voie (Figure 8.A). Toujours dans cette hypothèse, un rétrocontrôle hormonal négatif peut avoir lieu entraînant la diminution de l'effet.
- b. La désensibilisation des récepteurs pourrait également expliquer ce phénomène de courbe non-monotone (Figure 8.B). Ce phénomène est le résultat d'un mécanisme impliquant phosphorylation de protéines, d'endocytose ou de répression de l'expression du récepteur, conduisant à la régression de l'activité du récepteur et de son insensibilité à forte dose.
- c. D'autres études parlent de modulation métabolique (Figure 8.C). A faible concentration, le système métabolique n'est pas saturé. Il a donc la possibilité de dégrader la substance en métabolite induisant l'effet indésirable. A forte concentration, la métabolisation est saturée, la substance mère ne se dégrade pas et peut induire un effet opposé.
- d. Mixed-ligand (Figure 8.D) : deux récepteurs en synergie peuvent engendrer l'apparition d'un effet basal quand ils sont liés à leurs hormones. Deux scénarii peuvent alors avoir lieu : à faible concentration, les PE ne se fixent pas aux deux récepteurs, formant des ligands mixtes, bloquant l'activité hormonale. Ensuite, si la concentration en PE augmente, le risque d'avoir les deux récepteurs liés à ces xénobiotiques est accru. Des dimères de PE ont donc plus de chance de se former, induisant ainsi une réponse.

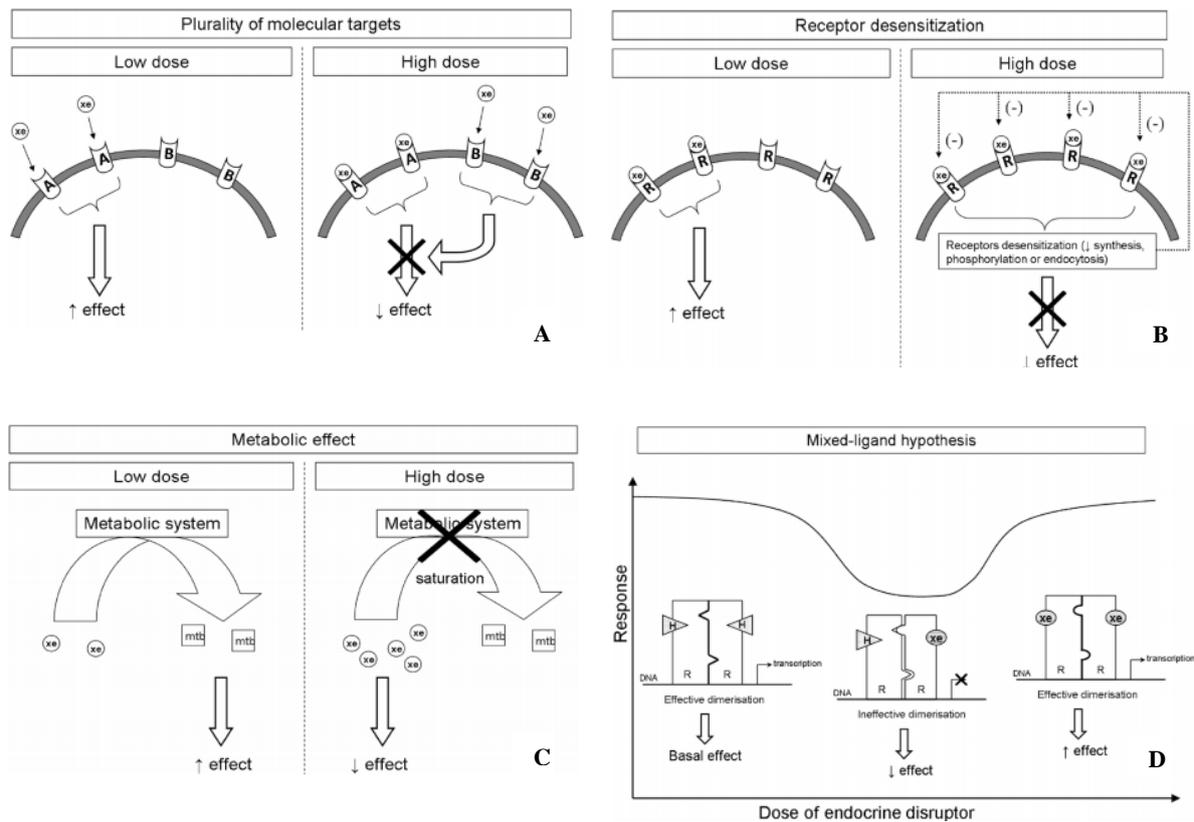


Figure 8 : Mécanismes expliquant une relation non monotone [31]

3. La fenêtre d'exposition

Comme évoqué précédemment, les perturbateurs endocriniens remettent en cause le principe fondateur de la toxicologie et la pousse à s'adapter face à ces nouvelles découvertes. En parallèle, un nouveau constat est apparu lors des travaux sur cette problématique. En effet, il semble que les perturbateurs engendrent des effets en fonction de la période d'exposition. [32] Ce cas a été fortement étudié notamment sur des effets sur le développement. En effet, l'embryogenèse se déclare en plusieurs phases, chacune spécialisée dans le développement d'un organe ou d'un système. Comme exemple, le cas des « crétins des Alpes » rappelle l'importance des hormones thyroïdiennes dans le développement du système nerveux central [33]. Une exposition à un perturbateur endocrinien, durant la période d'embryogenèse affiliée au développement du système nerveux central, pouvant inhiber les hormones thyroïdiennes engendre un risque accru de crétinisme. Toutes ces données ont conduit les scientifiques à développer le concept de Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD). Cela signifie que l'exposition durant le développement

embryonnaire et la petite enfance favoriserait le développement de pathologies par la suite. [34]

La notion de fenêtre de sensibilité voit alors le jour, c'est la période d'exposition qui fait le poison (Figure 9). Mais cela soulève certaines questions : Quelles sont ces fenêtres de sensibilité ? Sont-elles présentes aussi durant l'âge adulte ? Les maladies hormonales engendrent-elles des fenêtres de sensibilité ? Tous les effets sont concernés (cancers, obésité, hypofécondité etc...) ?

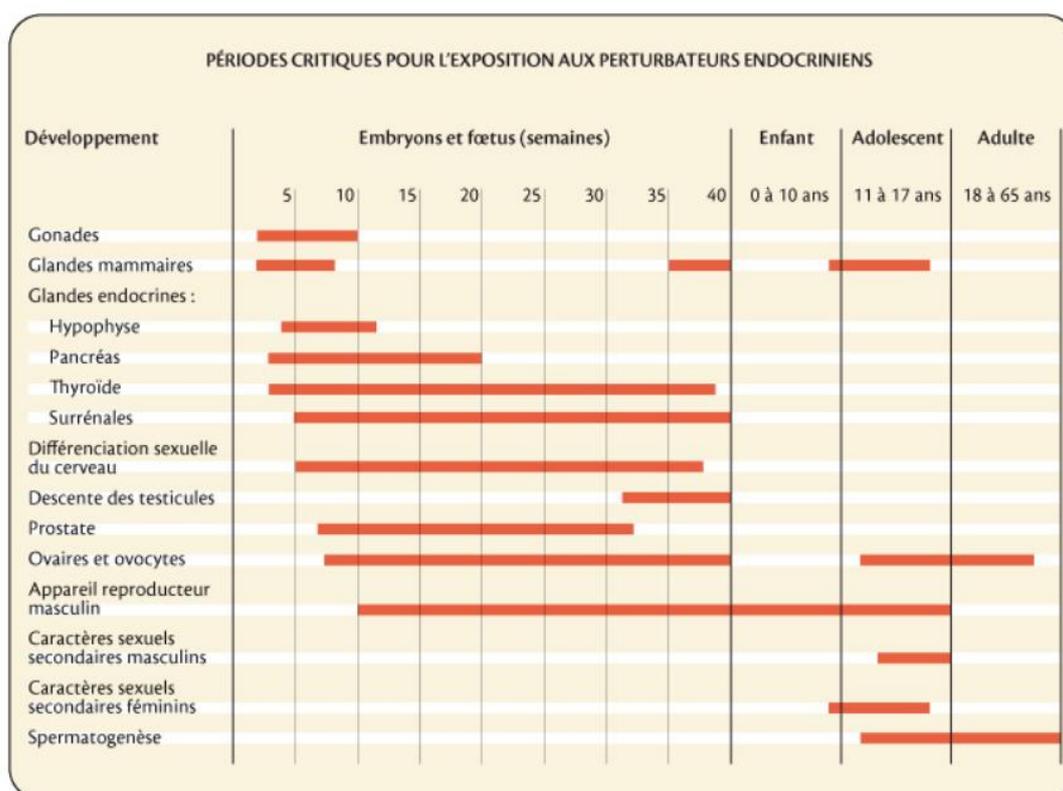


Figure 9 : Fenêtres d'exposition aux PE [35]

4. L'effet cocktail

Une autre problématique actuelle au sein de l'évaluation des risques concerne la problématique des expositions multiples aux (très) faibles doses. En effet, la démarche classique actuelle se fait substance par substance alors que l'exposition des salariés ou de la population se fait plus par un « cocktail » de polluant. Les substances peuvent avoir une action additive, synergique ou bien antagoniste, ce qui remet en cause le calcul des risques par les méthodes classiques, polluant par polluant.

Les perturbateurs endocriniens sont le parfait exemple de l'effet cocktail de polluants. L'activation synergique a été démontrée avec l'action synergique de deux PE sur le

récepteur nucléaire *pregnane X receptor* ou PXR [36]. Le premier, l'éthinylestradiol (EE2), est l'œstrogène de synthèse le plus utilisé, le second est le transnonachlore (TNC) composé du chlordane. Les expériences réalisées indiquent que seules, les deux molécules sont trop petites pour interagir et se stabiliser efficacement sur le récepteur. Toutefois, en association binaire, l'EE2 et le TNC forment un ligand supramoléculaire qui maintenant pourra se lier totalement au récepteur PXR et alors engendrer un effet physiopathologique. Il a été estimé que cette coopérativité augmente l'affinité au récepteur d'un facteur 50 à 100 par rapport aux composés pris isolément.

C. La toxicité des PE

Les perturbateurs endocriniens engendrent de nombreux effets potentiels chez l'homme. Tous les effets ne sont pas encore connus en raison de la complexité du sujet.

1. Effet épigénétique et transgénérationnel

Au niveau toxicité, les perturbateurs se démarquent des expositions à d'autres substances par leurs effets épigénétiques et transgénérationnels [37, 38, 39, 40, 41, 42]. L'épigénétisme est défini par un phénomène moléculaire qui régule l'expression des gènes sans altérations directes à l'ADN. Plusieurs mécanismes épigénétiques peuvent être affectés par les PE :

- La méthylation de l'ADN.
- La modification post-traductionnelle des histones
- Les ARN non-codants

Les hormones, comme les perturbateurs endocriniens, vont pouvoir agir sur les enzymes qui régulent ces mécanismes. Ils ont donc un impact sur la méthylation de l'ADN, les modifications post-traductionnelles des histones et l'expression des ARN non-codants tels que les microARN (miARN). Ces effets ont été recensés pour les PE pouvant se lier aux récepteurs nucléaires et ainsi interagir avec les enzymes telles la DNA methyltransferase (DMNT) entraînant un effet sur la méthylation de l'ADN. Ces phénomènes ont été principalement recensés au niveau des gamètes et ainsi avoir un effet sur les générations futures. Le cas est bien étudié pour une exposition in utero. En effet, si une mère (F0) est exposée à des PE, son enfant (F1) va être exposé également aux mêmes substances. En plus des effets sur le développement, les

cellules germinales se développent lors de la gestation et sont donc soumises à ces effets épigénétiques. Les petits-enfants (F2) seront donc exposés également et cela pourra donc engendrer des effets indirects sur la troisième génération (F3). Dans ce cas, à partir de la troisième génération, ces effets sont considérés transgénérationnels car la génération F3 n'a pas été exposée directement. [39, 41, 42]

Néanmoins, récemment, la question d'un effet transgénérationnel à la suite de l'exposition d'un père F0 s'est posée [39, 42]. En effet, les gamètes subissent des modifications épigénétiques pouvant modifier leur organisation génétique et pourront donc être transmis à l'enfant (F1) puis aux petits enfants (F2) sans qu'ils soient directement exposés (Figure 10). Un consensus clair n'est pas encore établi et il est nécessaire de continuer les axes de recherche sur la transmission père-enfant.

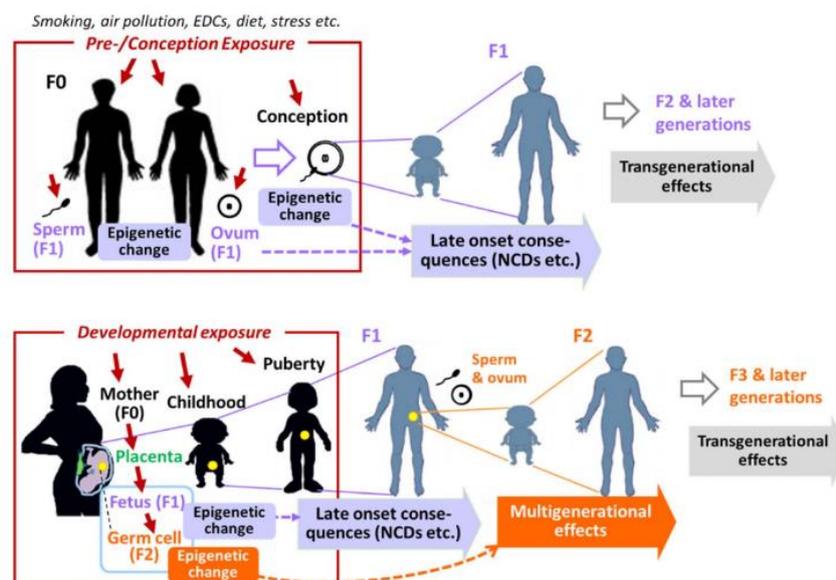


Figure 10 : Effets transgénérationnels [41]

Ces mécanismes épigénétiques sont aujourd'hui définis comme la cause principale de nombreux effets délétères qu'engendrent les perturbateurs endocriniens (altération des gamètes, altération du neurodéveloppement, altération des circuits métaboliques, maladie chronique). C'est également l'aspect le plus inquiétant concernant la toxicologie des perturbateurs endocriniens. En effet, ne serait-ce qu'imaginer qu'un enfant non-exposé puisse subir les effets d'une exposition remontant à plusieurs décennies est déstabilisant.

2. Anomalie de la reproduction

Les anomalies de la reproduction sont un des effets régulièrement cité et retrouvé. Ces perturbations se manifestent de plusieurs façons. Les deux sexes réagissent différemment, notamment en raison des caractéristiques androgènes et œstrogènes des substances. Le déséquilibre des hormones sexuelles est donc supposé pour ce type d'effet. [41]

Chez la femme : puberté précoce, ovaires polykystiques, insuffisance ovarienne prématurée, irrégularités dans le cycle menstruel, stérilité [41].

Chez l'homme : baisse du nombre et de la qualité des spermatozoïdes, impuissance, baisse de la libido, baisse de la fertilité [43, 44].

Les mécanismes épigénétiques sur les spermatozoïdes semblent être la raison principale expliquant les impacts sur la qualité spermatiques.

3. Malformations

D'autres effets souvent décrits, notamment par le cas du DES et du bisphénol A, sont les malformations en lien avec une exposition aux perturbateurs endocriniens. Ces malformations vont être dépendantes d'une exposition à ces substances durant certaines périodes du développement fœtal, certains PE peuvent traverser la barrière placentaire et donc être au contact du fœtus. Ces malformations peuvent atteindre le corps : phocomélie, par exemple, mais également le développement sexuel du fœtus. En effet, chez les garçons de nombreuses études recensent une recrudescence des cas d'hypospadias, de distance ano-génitale anormale, de cryptorchidie chez les nouveau-nés [44].

Ces malformations, même traitées à temps, peuvent conduire à un risque accru de cancer.

Par ailleurs, une zone d'ombre existe toujours concernant le développement de malformations. En effet, les études se penchent généralement sur une exposition intra-utérine et/ou en relation avec la mère. Néanmoins, les pères sont exposés eux-aussi aux PE, et leurs gamètes peuvent subir des modifications épigénétiques. Il serait intéressant de d'observer si une relation entre exposition paternelle et malformation chez l'enfant existe.

4. Cancers

Aujourd'hui, un constat a été réalisé : le nombre de cancers hormonaux-dépendant est en augmentation. Le vieillissement de la population et la qualité des dépistages ne peuvent expliquer à eux-seuls cette incidence en hausse. En effet, ce type de cancer a augmenté de manière exponentielle : l'incidence du cancer de la prostate a quintuplé, celle du cancer des testicules triplée et celle du cancer du sein doublée. [27, 45]. Les perturbateurs endocriniens ont rapidement été mis en cause pour plusieurs raisons.

Comme vu précédemment, les perturbateurs endocriniens ont la capacité d'induire des modifications épigénétiques sur la génération F0 et les générations suivantes (effet transgénérationnel). Ces modifications peuvent conduire sur le long terme au développement d'un cancer. L'ADN pouvant être soumis plus facilement à des xénobiotiques de par la méthylation le rendant plus accessible, et donc l'apparition plus fréquente de mutation.

De plus, les hormones peuvent jouer un rôle dans le développement du cancer. Ce phénomène a été observé pour les cancers hormono-dépendants. En effet, une concentration anormale d'hormones augmente les risques de développer un cancer. C'est le cas par exemple, de la prostate dans le cas duquel une augmentation du niveau d'androgènes pourrait être impliquée dans le développement de la maladie. [46]

Les perturbateurs endocriniens ont été mis en évidence pour la recrudescence des cancers hormonaux. Ils auraient la capacité à imiter le rôle promoteur des hormones. On peut citer comme exemple le Bisphénol A pouvant, en plus des mécanismes épigénétiques, favoriser la prolifération cellulaire. En effet, il imite l'effet de l'oestradiol promoteur de tumeur pour les cellules mammaires. [47]

5. Maladies métaboliques

Les perturbateurs endocriniens sont également suspectés d'être à l'origine du développement de certaines maladies métaboliques telles que le diabète de type 2 et l'obésité, le trouble lipidique du foie et le syndrome métabolique (caractérisé par une résistance à l'insuline, une obésité abdominale, une dyslipidémie, de l'hypertension et une hyperglycémie). Le terme de perturbateurs métaboliques est également employé [48, 49, 50, 51]

Ces substances peuvent atteindre plusieurs cibles impliquées dans le métabolisme (pancréas, intestins, tissus graisseux, foie, muscle), mais également l'hypothalamus qui joue un rôle important dans la régulation de l'énergie et de la prise de nourriture. Les perturbateurs endocriniens peuvent agir sur les composants du système, tels que les neuropeptides impliqués, les récepteurs et les molécules de signalisation [48].

Concernant les PE avec un pouvoir obésogène, plusieurs mécanismes sont supposés : l'augmentation du nombre et de la taille des adipocytes, perte de la régulation hormonale de l'appétit et de la satiété, réduction du taux métabolique de base. Ces effets seraient dus à une interaction avec les cellules par les récepteurs stéroïdiens et nucléaires, agissant sur la transcription. Le caractère obésogène pourrait alors être due à un dérangement de l'appétit et du métabolisme, mais également par les effets épigénétiques pouvant induire ces conséquences.

Les diabétogènes eux, pourrait exercer leur action par la diminution de la production d'insuline au niveau des cellules bêta du pancréas et perturbation de la sensibilité à l'insuline dans les tissus périphériques.

Actuellement, seules quelques recherches ont été réalisées sur ce domaine. L'importance de la fenêtre d'exposition pour ce type d'effet n'est pas encore bien connue. L'exposition à des substances pouvant modifier l'appétence peut-elle agir sur l'adulte ? Ou l'épigénitisme et l'exposition fœtale sont les principales causes ?

Néanmoins, toutes ces maladies ne dépendent pas que d'une exposition aux perturbateurs endocriniens. Il s'agit de la notion d'exposome où de nombreux facteurs viennent influencer l'apparition d'une pathologie (Figure 11).

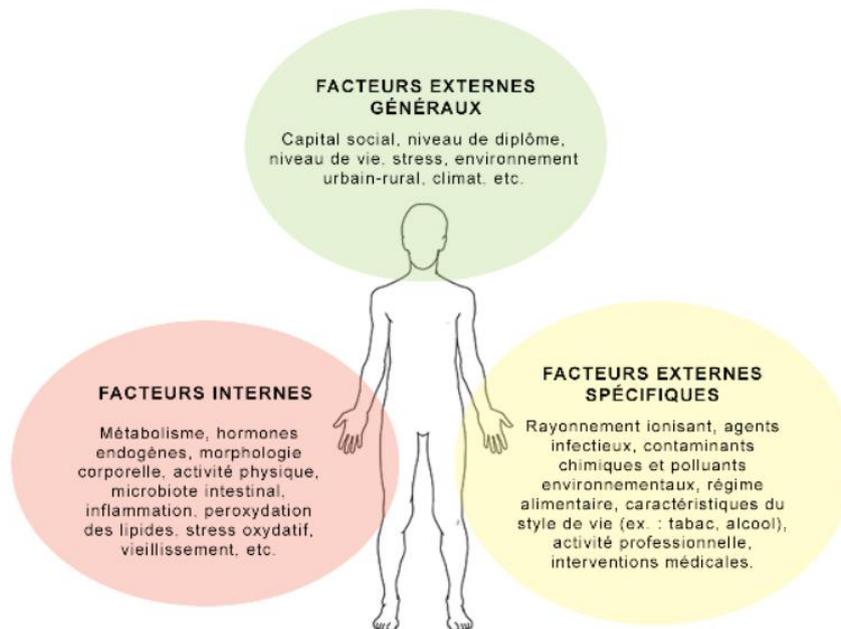


Figure 11: Notion d'exposome [52]

Les perturbateurs endocriniens peuvent être responsables de nombreux effets, tels que le cancer ou les maladies métaboliques. Toutefois, le manque de données se fait ressentir, notamment sur les mécanismes d'action. Ainsi, d'autres effets potentiels n'ont pas été détaillés car la relation entre perturbation endocrinienne et ces pathologies ne sont pas encore clairement définies. C'est le cas notamment pour l'asthme, l'autisme, certaines pathologies respiratoires etc... Mais en vue des effets potentiels qu'ils peuvent engendrer, l'attente de données concluantes pour l'homme est risquée, le principe de précaution est alors primordial. Surtout que certaines données de la population primordiale montrent bien la recrudescence de ces effets (Figure 12)

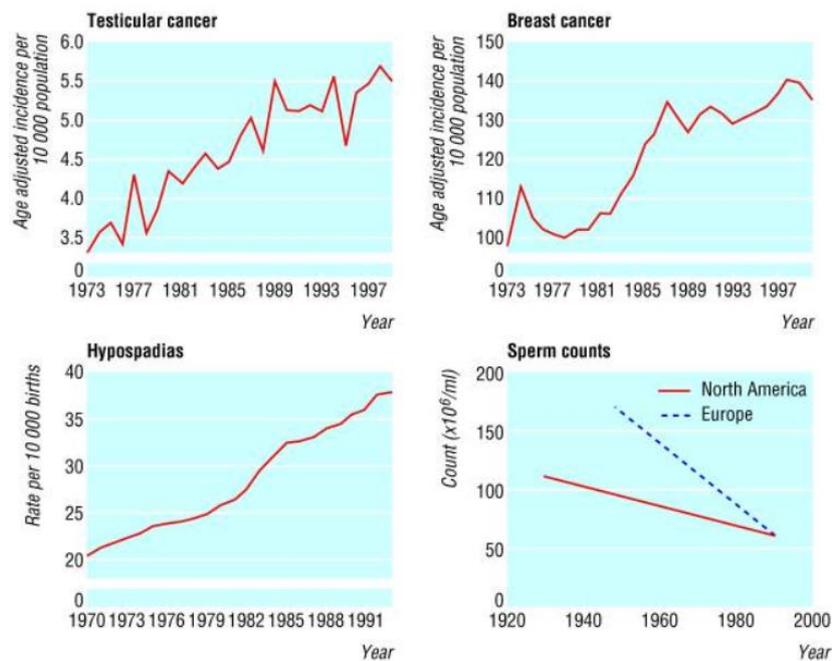


Figure 12 : Incidence de certains effets qu'engendrent les perturbateurs endocriniens aux Etats-Unis [53]

Même si les connaissances sur le sujet sont de plus en plus grandes, nous restons face à la partie émergée de l'iceberg. Chaque nouvelle découverte ouvre la porte sur une multitude de questions, ce qui fait des perturbateurs endocriniens une thématique riche pour la recherche. De nombreuses questions subsistent toujours, notamment sur les mécanismes d'action, l'évaluation de l'exposition, la co-exposition, la relation dose-réponse, les périodes d'exposition.

Tout cela remet en question les aspects réglementaires et de prévention mise en place aujourd'hui. La partie qui suit essaiera de mettre en lumière ces égarements en lien avec les particularités des PE.

III. Réglementation : Rappels et Limites

Pour comprendre la problématique actuelle qu'engendre les perturbateurs endocriniens sur l'évaluation du risque chimique et de leurs prises en charge au niveau réglementaire, il convient de rappeler la réglementation actuelle pour ensuite en souligner les limites.

A. Réglementation sur le risque chimique

La prévention du risque chimique est une thématique importante de santé en entreprise et a donc été inscrite dans le code du travail. Le Code du travail englobe le risque chimique depuis la fabrication des produits chimiques jusqu'à leur utilisation professionnelle.

Les règles de prévention du risque chimique se répartissent sur plusieurs sections :

- Les règles générales de prévention des risques dus aux agents chimiques dangereux (ACD). (*Articles R.4412-1 à R.4412-57*).
- Les règles particulières applicables aux ACD définis réglementairement comme cancérogènes, mutagènes ou reprotoxiques (CMR). (*Articles R.4412-59 à R.4412-93*).
- Les règles spécifiques pour une exposition professionnelle à l'amiante (articles R.4412-97 à R.4412-148).
- La mise en place de valeurs limites d'exposition professionnel (VLEP) et les valeurs limites biologiques (VLB) pour certains agents chimiques (articles R.4412-149 à R.4412-152)
- Les règles visant la silice cristalline et le plomb et ses composés (articles R.4412-154 à R.4412-160).

1. Réglementation sur les produits chimiques

Au sein de la réglementation, les produits chimiques sont divisés en deux catégories, les Agents Chimiques Dangereux (ACD) et les agents Cancérogènes, Mutagènes et Toxiques pour la reproduction (CMR).

Les agents chimiques dangereux (ACD)

Un ACD est un agent chimique qui satisfait aux critères de la classification européenne des substances dangereuses et des préparations dangereuses OU tout agent chimique pouvant présenter un risque pour la santé et la sécurité de par ses propriétés physico chimiques, chimiques, toxicologiques, de par son utilisation ou qui ont une VLEP (cf. articles R 4411-3 à 6 du Code du Travail).

Afin d'identifier les ACD, l'Union Européenne a mis en place un étiquetage harmonisé par le règlement CLP. Sur cet étiquetage, les pictogrammes de danger, les phrases de dangers et de précautions relatifs au produit sont retrouvés. Il existe tout de même

des exceptions, certains agents chimiques dangereux ne possèdent pas d'étiquetage. En effet, l'étiquetage est présent sur les produits utilisés intentionnellement par l'entreprise. Certaines substances se libèrent lors de procédés, il s'agit des agents chimiques émis (par exemple émissions de poussières, de fumées). Ils ne possèdent pas d'étiquetage mais leur toxicité est avérée.

En termes de prévention, concernant les ACD, il est conseillé, s'il est possible, de travailler en vase-clos ou de substituer le produit par un produit avec une toxicité plus faible. Si les moyens et le process ne le permettent pas, l'entreprise devra alors obligatoirement mettre en place des équipements de protection collective et individuelle afin de limiter les expositions.

Les agents Cancérogènes, Mutagènes ou Toxiques pour la reproduction

Parmi les ACD, certains produits ou agents chimiques émis sont soumis à une réglementation spécifique en raison de leur grande toxicité et de leur effet stochastique. En effet, certains produits même à faibles concentrations, les CMR peuvent augmenter le risque de développer un cancer, d'induire des mutations ou d'avoir des effets néfastes sur la reproduction (impact sur la fertilité et le fœtus).

L'Union Européenne a statué pour l'identification de ces substances en leur attribuant une classification et des phrases de danger spécifiques. Ainsi, les CMR sont classés en deux catégories :

- Les CMR de type 1
 - o Les CMR de type 1A, avérés pour l'homme. Le niveau de preuve chez l'animal et chez l'homme sont suffisants et solides.
 - o Les CMR de type 1B, supposés sur l'homme. Le niveau de preuve chez l'animal est élevé, mais un consensus clair n'est pas encore établi dans les études sur l'homme
- Les CMR de type 2, suspectés pour l'homme. Des données sur l'animal sont présentes mais aucune sur l'homme.

Le tableau n°2 résume les phrases de danger et les catégories de CMR.

Tableau 2 : Classement CMR du règlement CLP (Source : Document Interne AST)

Classes de danger	Catégories	Définition	Phrase H
Cancérogénéité	Cat. 1A	Substances dont le potentiel cancérigène pour l'être humain est avéré	H350
	Cat. 1B	Substances dont le potentiel cancérigène pour l'être humain est supposé	H350
	Cat 2	Substances suspectées d'être cancérigènes pour l'homme	H351
Mutagénéité	Cat. 1A	Substances dont la capacité d'induire des mutations héréditaires est avérée pour l'Homme	H340
	Cat. 1B	Substances dont la capacité d'induire des mutations héréditaires est suspectée pour l'Homme	H340
	Cat 2	Substances préoccupantes du fait qu'elles pourraient induire des mutations héréditaires pour l'homme	H341
Reprotoxique	Cat. 1A	Substances dont la toxicité pour la reproduction humaine est avérée	H360
	Cat. 1B	Substances présumées toxique pour la reproduction humaine	H360
	Cat 2	Substances suspectées d'être toxiques pour la reproduction humaine	H361

La réglementation spécifique au CMR ne s'applique qu'aux produits et procédés classés dans la catégorie 1 du règlement CLP et les substances ou procédés définis comme cancérigènes par l'arrêté du 5 janvier 1993 (les poussières de bois par exemple). Quant à eux, les CMR de type 2 ou les agents ayant des propriétés CMR non classé réglementairement (classification du CIRC par exemple), sont soumis aux règles générales de prévention du risque chimique (réglementation des ACD).

Les règles de prévention spécifiques aux CMR sont plus strictes en raison du risque élevé qu'ils représentent. La substitution par un produit est obligatoire, l'employeur doit justifier ces démarches. Si cette approche n'est pas réalisable, le travail en vase-clos est la deuxième obligation. En cas d'impossibilité, les mesures mises en place doivent concourir à réduire le risque CMR au plus bas niveau possible par les mesures de prévention techniques et organisationnelles suivantes :

- Limiter le nombre de travailleurs exposés
- Mesurer l'exposition des travailleurs
- Mettre en place une protection collective (captage et ventilation des locaux)
- Mettre à la disposition des salariés des EPI adaptés
- Sensibiliser et informer les salariés
- Assurer l'hygiène des locaux

- Interdire les travaux au contact de ces substances pour les femmes enceintes, les jeunes travailleurs et les CDD.

2. Limites de la réglementation face aux perturbateurs endocriniens

Actuellement, la réglementation face aux risques se réalise par l'effet qu'engendre une exposition à un produit chimique. Néanmoins, aucune réglementation spécifique, au niveau européen ou français, n'existe pour les perturbateurs endocriniens. En résulte donc, une absence de moyen d'identification : aucun pictogramme ou aucune mention de danger n'est indiqué sur les mélanges et/ou substances pour avertir de leur présence. Aucune démarche de prévention n'est donc mise en place face à cette problématique.

Ce n'est que récemment, que l'Union Européenne a statué sur une définition de la perturbation endocrinienne. Après une trentaine d'années de découvertes, fin 2018, la Commission Européenne a fait part d'une communication pour un cadre complet de l'Union Européenne en matière de perturbateurs endocriniens [23]. Même s'il y a une volonté de réglementer leur utilisation, nous sommes encore aux prémices d'une telle démarche. En effet, certaines avancées ont été réalisées, par la validation d'une définition et par l'établissement de critères d'identification des perturbateurs endocriniens dans le cadre de la législation sur les pesticides et les biocides. Néanmoins, un cadre législatif n'est pas encore clairement défini, seuls les règlements sur les produits phytopharmaceutiques et biocides prévoient explicitement d'exclure des substances PE. En raison des caractéristiques des PE, la gestion du risque doit être revue et enfin une amélioration dans l'identification et la communication sur ces substances est primordiale.

Ce retard dans la régulation se répercute en santé travail. Effectivement, l'absence d'identification facile des substances PE et le manque de cadre engendrent leur non prise en charge et donc une exposition fréquente des salariés. L'INRS propose tout de même une démarche de prévention face aux PE. Elle est analogue à celle visant à supprimer les risques ou, à défaut, réduire les expositions aux produits CMR. Il convient de rechercher systématiquement la présence de ces produits et toute situation de travail susceptible de donner lieu à une exposition. Les femmes enceintes et allaitant, les femmes en âge de procréer et les jeunes hommes sont des populations à surveiller particulièrement en raison des fenêtres d'exposition [54]. Néanmoins

l'absence d'étiquetage ou de mention rend cette démarche difficile. L'INRS définit également le rôle du médecin du travail pour les salariés soumis à une exposition. En effet, la mise en place d'un suivi médical spécifique des travailleurs potentiellement exposés aux PE est indispensable et devrait suivre l'attitude employée pour une exposition aux CMR avec une attention particulière pour les populations sensibles. En effet, un aménagement de poste devra être fait pour ces populations. Une surveillance des expositions doit se faire si des biomarqueurs existent pour les substances incriminées avec un interrogatoire sur les effets qu'ils peuvent engendrer. Toutefois, une nouvelle fois, un obstacle se dresse. En effet, les médecins sont confrontés aux zones d'ombres des perturbateurs endocriniens.

Le dernier point de la réglementation pouvant être remis en question sont les maladies professionnelles. En effet, des effets sur la santé sont pris en charge pour les travailleurs. Mais comme nous l'avons vu, les perturbateurs endocriniens peuvent avoir un effet transgénérationnel, en ayant un impact sur la génération F0 (les travailleurs) mais sur leur descendance (F1, F2, F3). Cela soulève plusieurs questions : Comment prouver qu'un effet perturbateur endocrinien est lié à une exposition professionnelle alors que la population générale est exposée également ? Comment prendre en charge les impacts sur les générations futures ?

Même si des avancées se réalisent au niveau réglementaire en France et en Europe, celles-ci restent timides et nécessitent une attention particulière. Ces errances dans la réglementation entraînent des impacts sur l'évaluation du risque chimique.

La prévention du risque chimique se fait actuellement en fonction de la dangerosité des produits. Ainsi, se démarque les ACD pouvant produire différents effets (irritation par exemple) et les CMR. Les PE, eux, ne possèdent pas d'étiquetage spécifique, rendant complexe leur identification en entreprise.

Il est possible d'ajouter à cela la prise en charge des salariés. En effet, actuellement, les maladies professionnelles sont généralement directement en relation avec les exposés. Or, en raison du caractère transgénérationnel, la question de la prise en charge des effets est également à se poser.

B. L'évaluation du risque chimique

1. Méthodologie actuelle

Tout principe de gestion du risque se base sur la relation entre le danger et l'exposition (Figure 13).

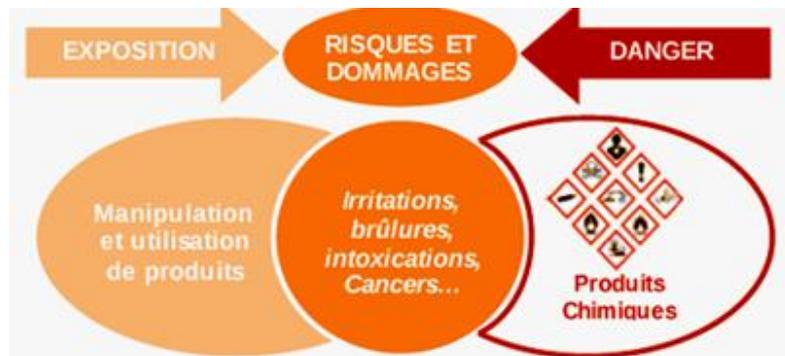


Figure 13 : $Risque = Danger \times Exposition$ (Source : Documents Internes AST)

Ainsi, le risque résulte d'un danger, ici les produits chimiques pouvant engendrer un effet, et d'une exposition par les conditions d'utilisation des produits. Le calcul des risques se fera alors en prenant en compte ces deux paramètres.

Alors, l'INRS a publié en 2005, la méthodologie d'évaluation simplifiée du risque chimique, afin de quantifier les risques auxquels sont exposés les salariés [55]. Elle se base sur trois phases principales :

- 1. Inventaire des produits et matériaux utilisés dans l'établissement dans un atelier ou à un poste de travail
- 2. Hiérarchisation des risques potentiels
- 3. Evaluation des risques.

Le but est donc d'identifier dans un premier temps les dangers, ensuite d'observer les expositions. Les étapes suivent un ordre logique :

L'inventaire des produits

Phase considérée comme la plus importante, elle conditionne la qualité d'une démarche d'évaluation des risques chimiques. Le but est de réaliser un inventaire de tous les produits utilisés dans une entreprise. Au préalable, il est intéressant de réaliser un zonage de l'établissement afin de cartographier les produits par zone. Durant cette étape, les données suivantes sont collectées : références du produit, quantité utilisée,

fréquence d'utilisation, zone de travail, informations issues de l'étiquetage et de la FDS.

Hiérarchisation des risques potentiels

A la suite de l'inventaire, généralement pléthore de produits chimiques et agents chimiques émis sont retrouvés. Il faut alors hiérarchiser les risques en fixant des priorités. Pour calculer les risques potentiels, plusieurs paramètres sont pris en compte : les dangers, l'exposition potentielle, le potentiel d'allumage et le transfert environnemental potentiel.

Evaluation des risques

Cette étape consiste à évaluer les risques réels en se basant sur des données plus précises sur les conditions d'utilisation du produit, les protections mises en place. Le risque résiduel est alors calculé considérant :

- Les dangers des agents chimiques
- Leurs propriétés physico-chimiques
- Les conditions de mise en œuvre (type de procédé, température etc...)
- Les moyens de prévention (ventilation).

Un score est alors défini et se répartit en trois catégories : risque maîtrisée, risque modéré et risque très important (Tableau 3). Le risque résiduel pour la santé se fait par inhalation et par contact cutané.

Un plan d'action par la suite pourra être défini pour diminuer le risque, toujours avec un souci de hiérarchisation, les risques très élevés nécessitant une action rapide. L'évaluation des risques doit se faire en amont de prélèvements, qui seront réalisés pour vérifier l'exposition réelle et le risque calculé.

Tableau 3 : Score de risque pour la caractérisation du risque [55]

Score de risque	Priorité d'action	Caractérisation du risque
≥ 1000	1	Risque probablement très élevé (mesures correctives immédiates)
100 - 1000	2	Risque modéré nécessitant probablement la mise en place de mesures correctives et une évaluation approfondie (métrologie)
< 100	3	Risque a priori faible (pas de modification)

2. Evaluation de l'exposition

L'évaluation de l'exposition est également très importante. Elle sert à quantifier l'exposition réelle des salariés aux produits, de vérifier l'efficacité des moyens de protection et de suivre les salariés. Pour cela, plusieurs outils sont utilisés comme la métrologie atmosphérique et/ou surfacique, ainsi que la biométrie.

Métrologie atmosphérique et surfacique

La mesure dans l'air de la concentration en produit est chose courante en santé industrielle. La voie par inhalation étant définie comme la plus mise à l'épreuve en entreprise. Les mesures obtenues sont comparées à des valeurs limites d'exposition. Ces valeurs peuvent être établies pour 15 minutes (VLCT) ou pour 8h (VLEP). Elles sont bien souvent à titre indicatif. Toutefois, certains agents possèdent une valeur contraignante.

Les VLEP sont construites dans la majorité des cas sur la base d'un effet critique sur lequel un facteur de sécurité est appliqué. Lorsqu'il s'agit de substances possédant un effet de seuil, une relation dose-réponse est clairement établie. Le choix se fera alors sur une valeur en dessous de ce seuil. Un respect de la valeur limite devra donc protéger le salarié totalement. En présence d'un agent chimique n'étant pas soumis à un effet de seuil (souvent un CMR), la VLEP se base alors soit sur un effet non CMR et donc repartir sur un effet seuil, soit sur le calcul d'un Excès de risque unitaire de 10^{-5} . Ici la VLEP ne garantit pas une absence de risque.

En parallèle, il est possible de réaliser des prélèvements surfaciques pour les substances ayant un pouvoir de pénétration ou qui engendrent un effet néfaste sur la peau. Ces prélèvements sont plus à titre indicatif en raison du manque de valeurs limites et de données. C'est un moyen de sensibilisation et d'ajustement des équipements de protection cutanée.

La biométrie

Même si la mesure des polluants dans l'organisme permet de vérifier les équipements de prévention en place. Cela reste principalement une approche médicale. En effet, cela permet de suivre l'exposition réelle des salariés par toutes les voies d'exposition. Les prélèvements peuvent être réalisés sur différentes matrices (sang, urine et phanères plus récemment).

Les résultats obtenus seront comparés à des valeurs limites biologiques. Ces VLB sont calculées soit sur la base de données sanitaire, soit sur la base d'une exposition à la VLEP-8h. Des Valeurs Biologiques de Référence sont également retrouvées, qui, elle, concerne la population générale.

Deux types de biomarqueurs peuvent être utilisés :

- Les biomarqueurs d'exposition, les principaux utilisés, ils informent de la concentration en polluant présent dans l'organisme.
- Les biomarqueurs d'effet, traduisent d'un effet déjà présent dans l'organisme. Ils sont moins souvent recherchés en santé travail, ils ont plus une vocation pour la recherche.

La recherche de biomarqueurs devient également complexe en présence de perturbateurs endocriniens. En effet, un effet biologique peut avoir lieu malgré un taux hormonal « normal ».

Pour résumer cette démarche, la démarche d'un toxicologue industrielle est disponible en annexe 1.

3. Limite en raison d'une exposition aux perturbateurs endocriniens

La méthodologie appliquée actuellement est remise en question par les découvertes sur les perturbateurs endocriniens.

La première est liée directement au manque de réglementation une nouvelle fois. En effet, l'étape la plus importante, l'identification, est difficile à réaliser en raison du manque d'outils d'identification.

La deuxième elle est liée au phénomène d'effet cocktail. L'évaluation du risque chimique est réalisée substance par substance. Or de nombreuses études ont montré qu'une substance à elle seule ne provoque pas d'effet, mais en relation avec une autre, une synergie se crée. Cette multi-exposition commence à être prise en compte dans la réalisation d'expertise en entreprise. En effet, l'INRS a développé MIXIE, un outil permettant de voir l'effet cumulatif d'une multi-exposition, mais ce dernier ne prend en compte qu'un phénomène d'additivité, la réalité pouvant être bien plus complexe.

La troisième concerne la recherche de biomarqueurs. En effet, actuellement la recherche de biomarqueurs est difficile pour les perturbateurs endocriniens.

Notamment pour les biomarqueurs d'effets, en raison de l'apparition d'un effet parfois tardif et la difficulté de recherche.

Plusieurs obstacles viennent entraver l'évaluation des risques chimiques :

Le premier a déjà été évoqué et reste le frein majeur : la caractérisation du danger PE est complexe en raison du manque de moyen d'identification, bloquant ainsi le déroulé classique de l'EvRC.

Ensuite, la particularité des PE vient complexifier l'évaluation de l'exposition des salariés. L'effet cocktail, les fenêtres d'exposition et la relation dose-réponse non-monotone en sont responsables.

Pour finir, la recherche de biomarqueur est également mise à l'épreuve. Des effets peuvent surgir sans forcément de marqueurs biologiques.

En ressort donc de cette partie la nécessité de revoir l'évaluation du risque chimique pour la gestion des perturbateurs endocriniens. Néanmoins, en raison de la complexité engendrée, ce mémoire n'aura pas vocation à changer la réglementation actuelle ni a proposé une nouvelle méthode. L'évaluation du risque chimique classique sera alors suivie, et la partie suivante proposera un moyen d'identification rapide des substances en se basant sur la littérature et des expériences personnelles en entreprise.

IV. La prise en charge des PE en entreprise : proposition d'outils

Le principal frein évoqué lors de la prise en charge des perturbateurs endocriniens en milieu industriel est le manque de moyens d'identification. En effet, les divergences pour établir une définition consensuelle, la complexité de ces substances ont entraîné un retard au niveau de la réglementation aboutissant à un manque d'étiquetage des produits contenant des PE. L'identification est le piédestal de l'évaluation du risque chimique, sa réussite est donc primordiale. Le but ici est alors de créer un moyen d'identification adapté au milieu professionnel en suivant les recommandations émises par l'INRS pour la prévention du risque PE. La finalité étant d'assurer un suivi de santé adapté pour les salariés et aider le médecin dans cet accompagnement.

A. Méthodologie

Face au risque potentiel important des PE pour notre environnement, plusieurs organismes se sont penchés sur la création de liste répertoriant les PE grâce aux données de la littérature. A l'échelle mondiale cinq bases de données principales sont recensées [56]. La liste la plus complète a été créée par l'institut The Endocrine Disruptors Exchange (TEDX) aux Etats-Unis. Cette liste TEDX se base sur la coopération entre des organisations non gouvernementales et des institutions académiques. Elle est régulièrement mise à jour et elle est accompagnée de recherches scientifiques systématiques. Cette liste est actuellement celle regroupant le plus de substances, un peu plus de 1400 substances. Pour note, les autres listes sont les suivantes :

- DEPS screening programme of endocrine disruptors, mise en place par l'US-EPA
- L'Endocrine Disruptor Knowledge Base (EDKB) mise en place par la Food Drug Agency (FDA)
- La liste de l'OMS de 2013
- La EDCs Databank of the University of Cartagena en Colombie.

Ces listes généralement sont complètes et regroupe des études *in vivo* et *in vitro*. Elles permettent aussi de catégoriser les PE selon leur utilisation, afin de s'y retrouver rapidement. Néanmoins, ces listes ne font que recenser les PE sans les systèmes affectés, sans les effets observés lors des études et sans le poids de la preuve. Malgré

ces manques la liste TEDX reste une liste très intéressante pour l'identification des PE en raison de ses nombreuses actualisations.

Au niveau Européen, une base de données récentes a été mise en place pour recenser les perturbateurs endocriniens selon les critères d'identification de l'Union Européenne. Sur une liste initiale de 564 substances potentielles suggérées par différentes organisations, l'UE a ajouté différentes catégories à l'instar des CMR :

- Catégorie 1 : Au moins une étude présente des résultats d'une perturbation endocrinienne dans un organisme intact.
- Catégorie 2 : Perturbation endocrinienne potentielle. Les données sont issues d'une étude in-vitro. Inclut aussi les effets in-vivo qui pourrait être lié aux PE.
- Catégorie 3 : Pas de données scientifiques permettant l'inclusion dans la liste.

En plus de ces catégories, la persistance dans l'environnement et la production du produit chimique ont été prises en compte. Le but étant de définir la probabilité d'exposition de l'environnement et par extension de l'homme. Au total, 66 substances ont été classées dans la catégorie 1 et 52 dans la catégorie 2.

Néanmoins, de nombreux organismes et scientifiques estiment que la définition des critères d'identification des perturbateurs endocriniens par la Commission Européenne est beaucoup trop restrictive. De plus, cette liste possède plus un aspect environnemental et sur la population générale. L'exposition professionnelle est sous-estimée. La liste de l'Union Européenne est alors controversée aujourd'hui, il serait alors intéressant de récupérer les informations auprès des différentes base de données existantes.

Récemment, en aout 2019, l'European Trade Union Institute (ETUI) a fait part d'une nouvelle liste créée par l'Institut des sciences mathématiques de Chennai. Cette base dénommée Database on Endocrine Disrupting Chemicals and their Toxicity Profiles (DEDuCT) a pour vocation de venir compléter les listes existantes en y ajoutant plusieurs aspects. En se basant sur plus de 16 000 articles, et suite à leurs critères d'inclusions (voir annexe 1), 686 perturbateurs endocriniens ont été identifiés en s'appuyant sur près de 1800 publications. Le plus de cette nouvelle liste par rapport aux cinq précédentes est l'ajout de catégories en fonction du poids de la preuve :

- Catégorie 1 : Action observée *in vivo* chez l'homme. 7 substances identifiées

- Catégorie 2 : *In vivo* chez les rongeurs et *in vitro* sur cellules humaines. 142 substances identifiées
- Catégorie 3 : Uniquement *in vivo* chez les rongeurs. 367 substances identifiées.
- Catégorie 4 : Uniquement *in vitro* sur cellules humaines : 170 substances identifiées.

Vient s'ajouter à cette catégorisation, les effets perturbateurs sur la reproduction, le développement, le métabolisme, le système hépatique, l'immunologie, la neurologie et les cancers hormonaux. Le but de cette liste est d'être le plus complet possible en raison de la problématique majeure que les PE engendrent.

Même si de nombreuses listes existent et sont de plus en plus complètes, l'identification dans le milieu professionnel peut rester compliqué. Pour la création de cette liste pour ce mémoire, il a été choisi de se basait sur les listes du TEDX car à ce jour, il s'agit de celle recensant le plus de substances. Les autres listes seront utilisées pour apporter et compléter les informations obtenues.

Toutefois, un frein majeur quant à la création d'une liste complète a été rencontré durant la réalisation de ce mémoire. En effet, hormis les difficultés liées directement aux PE avec leur complexité et le manque de données, le manque de temps empêche l'analyse substance par substance et la recherche d'informations est une activité très chronophage. Il a donc été choisi de réaliser une ébauche plus succincte mais représentative de ce que pourrait être la liste finale. Pour cela, une trame a été mise en place (Figure 14), en se basant sur des données rencontrées dans différentes entreprises supervisées pendant cette année de contrat de professionnalisation.

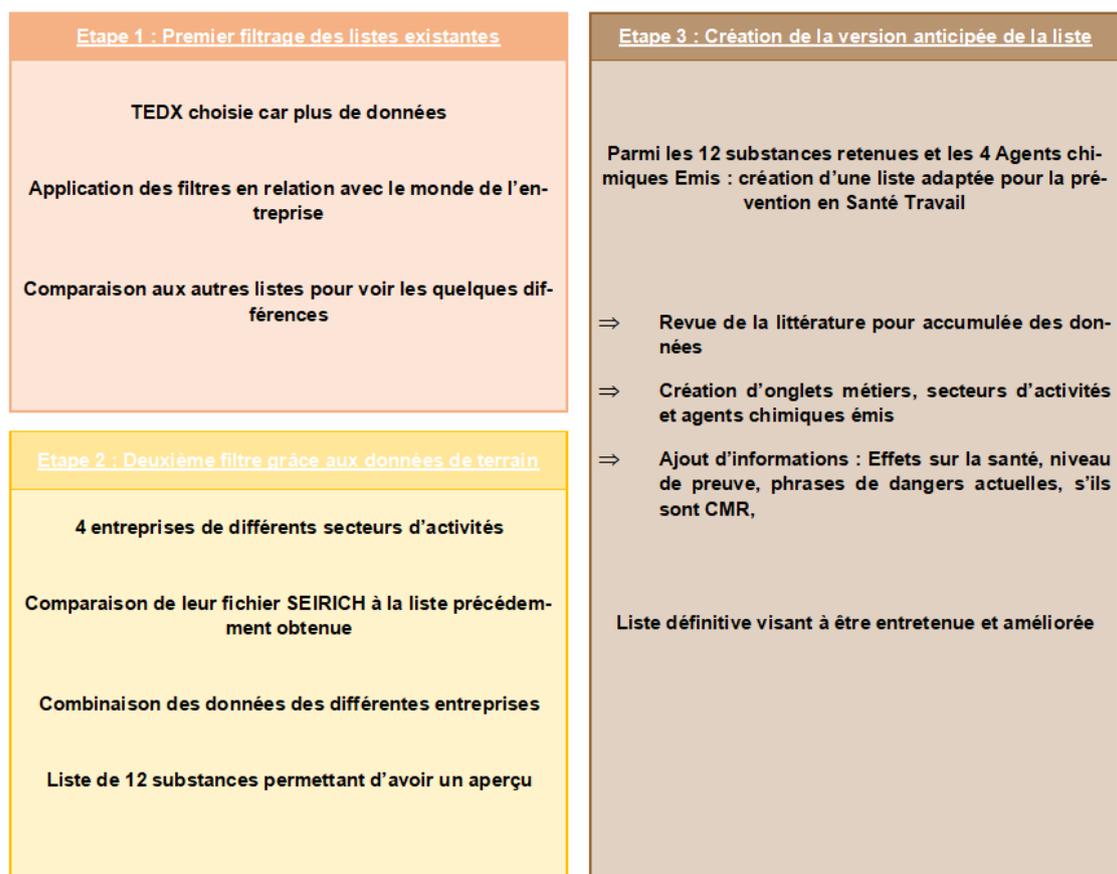


Figure 14 : Etapes mises en place pour la création de la liste

Etape 1 : Filtrage de la liste pour une adaptation en santé travail.

Comme il l'a été précisé précédemment, la base TEDX a été choisie pour servir de base pour la liste à créer. En effet, même si celle-ci n'a qu'une vocation de lister les perturbateurs endocriniens et les études correspondantes, il s'agit de la liste regroupant le plus de données (1400 substances). Même si DEDuCT est également un bon candidat pour la réalisation d'un moyen d'identification des PE en entreprise, la majorité de ces données sont retrouvées au sein de la liste américaine. De plus, il faut ajouter à cela, une difficulté dans le recueil des données pouvant rendre difficile la réalisation du travail souhaité. La base DEDuCT, tout comme les autres listes, a été utilisée pour compléter l'échantillon obtenu.

Parmi les 1400 substances, une grande majorité d'entre-elles ne sont pas associées à une utilisation en entreprise. Ainsi, plusieurs filtres ont été mis en place afin d'obtenir les agents concernés :

- Industrial additive
- Metal/Metallurgy

- Plastic/Rubber
- Solvent
- Unconventional Oil and Gas

En ressort alors une liste plus restreinte de 566 substances potentiellement perturbateurs endocriniens.

Etape 2 : Utilisation des données récupérées en entreprise.

La réalisation d'une liste de plus de 500 substances durant un court laps de temps est une tâche âpre. Ainsi, une ébauche allégée souhaite être réalisée afin d'obtenir une vision anticipée d'une base de données plus complètes. Pour se faire, parmi les fichiers d'évaluation du risque chimique de SEIRICH réalisés durant l'année et demi de stage au sein d'Action Santé Travail, certains inventaires d'entreprise ont été utilisés selon certains critères. SEIRICH est un outil mis en place par l'INRS permettant aux entreprises de réaliser les EvRC. Ainsi, les inventaires des produits sont renseignés grâce aux fiches de données de sécurité avec des informations relatives au risque chimique telles que : l'inventaire des produits chimiques, les substances présentes dans le mélange, les mentions de dangers etc... Ainsi pour chaque entreprise, les fichiers recensent les expositions des salariés par poste.

Pour choisir les entreprises, plusieurs critères ont été retenus. Tout d'abord, les fichiers SEIRICH doivent être complets afin d'éviter des pertes de données et des incohérences. Ensuite, dans l'intérêt de brasser le plus de potentiels perturbateurs endocriniens et d'en affilier à des secteurs, plusieurs types d'activités sont retenus. La taille de l'entreprise a également été pris en considération afin de voir si toutes sont exposées, quel que soit leur envergure.

Au sein des fichiers SEIRICH complets et disponibles, quatre entreprises ont été retenues :

- Une très petite entreprise spécialisée dans la peinture de pièces PVC ou en bois.
- Un garage automobile.
- Une industrie spécialisée dans la fabrication de pièces automobiles en plastiques,
- Une entreprise de métallurgie

Une fois la liste des substances retrouvées extraite pour chaque entreprise, elles ont été comparées à la base de données des 556 substances de TEDX grâce à une commande EXCEL permettant de mettre en avant les doublons de deux listes. Cela permet de mettre en lumière les substances à caractère perturbateur endocrinien.

En plus des produits étiquetés, les entreprises sont confrontées aux agents chimiques émis indirectement lors de tâches. Encore une fois, la base de données SEIRICH des entreprises permet d'y avoir accès. Une recherche bibliographique a complété les données récupérées afin d'identifier les substances émises et par conséquent un effet perturbateur endocrinien potentiel.

Etape 3 : Adaptation de la liste

Une fois la liste de substances et d'agents chimiques émis ayant un effet PE potentiel, il est nécessaire de l'adapter pour le milieu professionnel. Afin de respecter les préconisations émises par l'INRS pour la prévention des perturbateurs endocriniens, des onglets et catégories vont être ajoutés.

Concernant la liste, les données pour les substances sont complétées avec les effets sur la santé, le niveau de preuve, les phrases de dangers actuelles, CMR, présents dans la liste de l'UE. Une classification est également apportée par métiers, par secteurs d'activité, par procédés. Le but ici est d'identifier rapidement lors des interventions en entreprise les perturbateurs endocriniens potentiels. Un aperçu des risques pourra alors être fait sans étude nécessaire approfondie de l'inventaire.

Ces données complémentaires sont récupérées par une étude de la littérature, mais également en prenant compte des listes des autres organismes afin de recueillir le plus de données possibles.

B. Résultats

Cette partie ne présentera que les résultats « bruts » obtenus à la suite de la comparaison des produits et substances chimiques des entreprises retenues. L'analyse critique de ces résultats sera plus détaillée dans la partie discussion.

Résultats de l'analyse des produits et substances des entreprises

Concernant les entreprises retenues, chaque fichier SEIRICH a été comparé à la liste de 556 substances issues de TDEX. Ainsi, un certain nombre de substances potentiellement PE a pu être mis en évidence (Tableau 4).

Tableau 4 : Substances PE retrouvés en entreprises

Type d'entreprise	Garage Automobile	Mise en peinture de pièces en PVC et bois	Fabrication de pièces auto en plastique	Métallurgie
Nbre de substances retrouvées	145	65	125	435
Nombre de substances PE	30	16	23	71
Pourcentage de PE	20,6	24,6	23,6	16,3

Cette démarche permet de mettre en avant la présence importante des PE au sein des secteurs d'activité retenues. Près de 80 substances différentes potentiellement perturbatrices pour le système endocrinien sont alors retrouvées. Le pourcentage de PE retrouvé varie de 16 à 25% pour chaque entreprise. Les résultats montrent alors que le risque au sein de ces entreprises est important.

Concernant la liste, celle-ci se retrouve réduite de 566 à 80 substances. Néanmoins, même allégée, elle reste importante à traiter dans le cadre de ce mémoire. Un nouveau filtrage a été réalisé par la mise en commun des substances afin d'identifier les redondances entre les différentes entreprises (Figure 15).

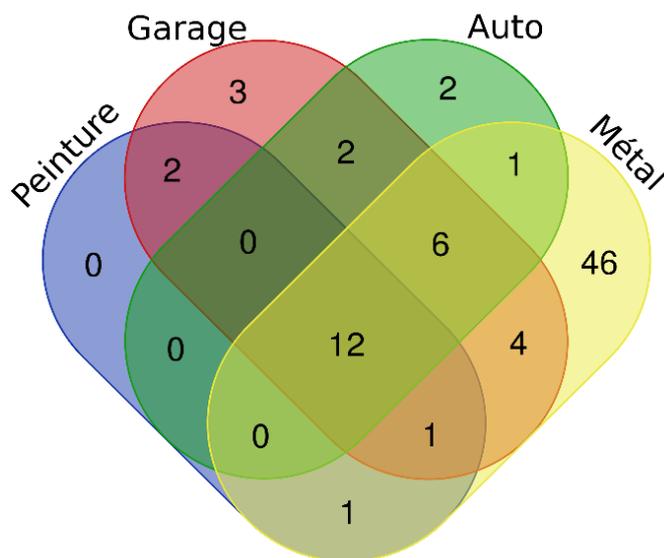


Figure 15 : Substances potentiellement PE communes

Les entreprises sont mentionnées par des abréviations pour faciliter la lecture sur cette figure et les suivantes. « Peinture » correspond à la mise en peinture des pièces PVC, « Garage » correspond au garage automobile, « Auto » à la fabrication de pièces automobiles et enfin métal pour l'entreprise de métallurgie.

Ainsi, de nombreuses substances potentiellement PE sont partagées entre les différentes entreprises. Parmi elles, douze sont communes (Tableau 5) aux quatre entreprises. D'autres sont moins retrouvés mais tout de même fortement présents. Le garage, l'auto et la métallurgie se partage 6 substances propres. Il faut également signaler une particularité des substances PE dans l'entreprise de métallurgie qui possède 46 substances ne se trouvant dans aucune autre.

Néanmoins, pour des raisons de simplicité et de temps, les 12 substances ont été retenues pour l'ébauche de la liste. Ainsi, la liste se retrouve fortement réduite permettant d'arriver à une version complète de la base de données souhaitées.

Tableau 5 : Les 12 substances communes aux 4 entreprises

Ethanol CAS N°64-17-5	Cyclohexanone CAS N° 108-94-1	Methyl-Methacrylate CAS N° 80-62-6	Xylènes CAS N° 1330-20-7
1-methoxypropan-2-ol CAS N°107-98-2	Oxyde de zinc CAS N° 1314-13-2	Acétone CAS N° 67-64-1	Heptane CAS N° 142-82-5
Toluène CAS N°108-88-3	Ethylbenzène CAS N° 100-41-4	Butanone CAS N° 78-93-3	Hydrocarbures aromatiques C9 CAS N°64742-95-6

Cette approche par substance a permis d'identifier une liste de candidat pour le début de la base de données. C'est donc à partir de ces douze substances retenues que l'ébauche d'un début de liste sera faite.

Il est intéressant de continuer l'analyse de l'exposition au sein des entreprises. En effet, ici, l'analyse des substances a permis d'identifier facilement des perturbateurs endocriniens potentiels. Néanmoins, l'approche par produit est préférée car elle permet d'avoir une idée de la fréquence d'exposition. Si une substance se retrouve dans un grand nombre de produit, la probabilité que les salariés soient exposés est alors plus grande. Il est alors pertinent de regarder la fréquence d'apparition des 12 substances afin de connaître leur proportion d'utilisation.

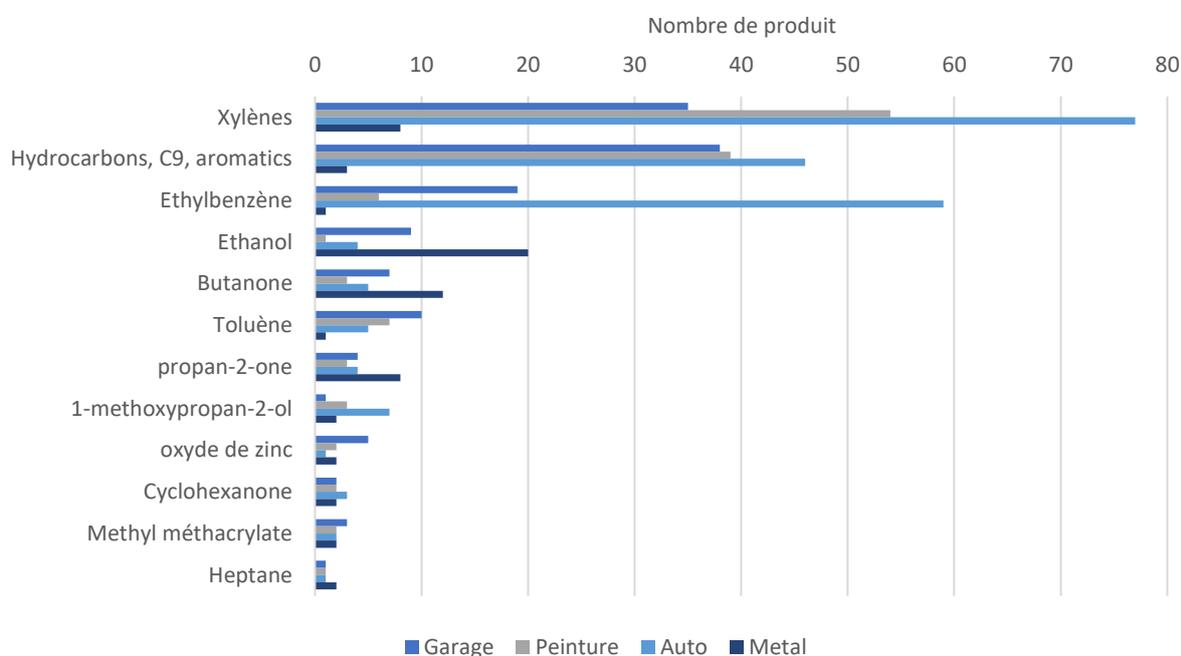


Figure 16 : Nombre de produits regroupant les substances

La figure ci-dessus (Figure 16) permet de mettre en évidence la forte présence des xylènes, des hydrocarbures aromatiques C9, et de l'éthylbenzène. Ils se démarquent des autres car ils peuvent être présents dans de nombreux produits. Par exemple, les xylènes sont des constituants de 77 produits dans l'entreprise de fabrication de pièces automobiles.

A moindre échelle, la présence d'éthanol, de butanone, de toluène, d'acétone et de 1-méthoxypropan-2-ol est à noter. Les substances restantes sont plus généralement retrouvées en un exemplaire.

Afin de se rendre compte de la proportion des produits impactés pour ces entreprises, les produits contenant au moins une substance potentiellement PE ont été dénombrés et comparé au nombre total de produit (Figure 17).

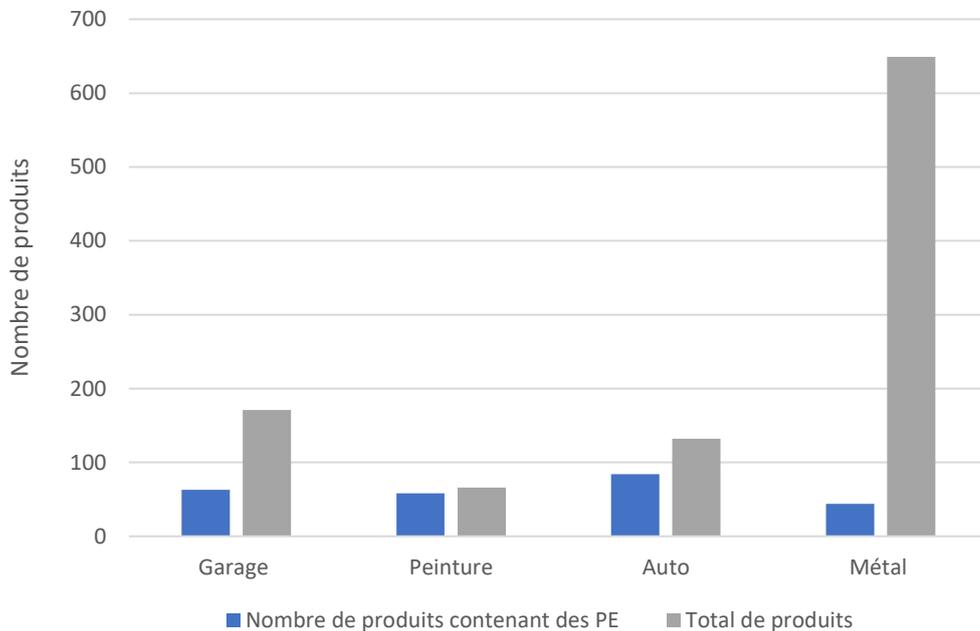


Figure 17 : Proportion de produits contenant des substances PE

Proportionnellement, les entreprises de mise en peinture et de fabrication de pièces de voiture possèdent le plus grand nombre de produits avec au moins une substance potentiellement perturbateur endocrinien. Le garage quant à lui en possède moins de 50%.

Néanmoins, même si l'entreprise de métallurgie possède le plus grand nombre de PE, proportionnellement, ils sont en faibles présences comparé au nombre de produits utilisés.

Identification des agents chimiques émis

Les fichiers SEIRICH ont permis de mettre en avant la présence de plusieurs agents chimiques émis.

Garage	Peinture	Auto	Métal
Poussières et fumées émises lors de l'usinage ou du ponçage de plastiques et résines	Poussières et fumées émises lors de l'usinage ou du ponçage de plastiques et résines	Vapeurs émises lors de la mise en œuvre de plastiques à température élevée	Poussières émises lors de l'usinage ou du ponçage des métaux sans utilisation de fluide
Emissions des moteurs à combustion (voitures, groupes électrogènes, tronçonneuses...)	Poussières émises lors de la découpe et du ponçage de bois et panneaux		Fumées de coupage plasma
Fibres émises lors de la maintenance sur garnitures de freins et d'embrayage, joints, isolants et mastics d'étanchéité			Fumées de soudage
Huiles de vidange			Poussières émises lors du sablage, grenailage de métaux

Suite à une étude de la littérature et une vérification par les bases de données TEDX et DEDuCT, les agents chimiques émis suivant peuvent contenir des substances avec un effet perturbateur endocrinien potentiel.

Agents chimiques émis pouvant contenir des métaux.

L'entreprise de métallurgie est la seule ici, concernée par ce type d'exposition.

En effet, de nombreuses études montrent un effet perturbateur endocrinien pour une exposition aux métaux lourds, en particulier le nickel, le chrome, le plomb, le cadmium, le mercure et l'arsenic [1, 57, 58, 59]. Les données animales et humaines semblent concordées, toutefois, des études supplémentaires sont nécessaires pour établir la relation dose-réponse et pour mieux comprendre le phénomène. Le tableau suivant résume par métal, les données actuelles :

Tableau 6 : Effets PE des métaux lourds [1, 57, 58, 59]

<i>Métal</i>	<i>Mécanismes d'action</i>	<i>Effets potentiels</i>
<i>Arsenic</i>	Inhibition de l'activité des glucocorticoïdes en bloquant les récepteurs	Diabète,
	Inhibition de l'œstrogène en bloquant les récepteurs	Altération de la différenciation sexuelle,
	Effets PE indirects par dommage à l'ADN	Cancer du sein
<i>Nickel</i>	Dommages aux cellules de Langherans	Altérations sexuelles (fertilité, baisse de libido etc...)
	Liaison aux récepteurs à œstrogène	
<i>Zinc</i>	Module l'activité oestrogénique	Diabète Altérations sexuelles
<i>Plomb</i>	Perturbe la synthèse des hormones surrénales et oestrogénique	Impact sur la fertilité, le développement, la sexualité
	Inhibe la synthèse et l'activité des progestérones	
<i>Cadmium</i>	Interfère avec la biosynthèse de des androgènes, œstrogènes et progestérone	Perturbe la différenciation sexuelle,
	Bloque les récepteurs à ces hormones	Cancer du sein
	Se stocke dans les glandes	Altère la gamétogenèse
<i>Mercuré</i>	Altère la synthèse des hormones stéroïdiennes (et donc sexuelles)	Considéré comme un PE majeur
	Interfère avec les axes hormonaux thyroïdiens et surrénaux	Altère la fertilité masculine et féminine

Agents chimiques émis pouvant contenir du styrène et/ou plastifiants

Trois entreprises sont concernées, tout d'abord la fabrication de pièces automobiles qui utilisent comme matériaux de l'Acrylonitrile-Butadiène-Styrène (ABS). Chauffé à une certaine température, ce polymère se dégrade pouvant libérer ainsi du styrène, PE potentiel.

Ensuite, on peut noter le ponçage de pièces plastiques pour le garage et l'entreprise de mise en peinture. Ces deux entreprises utilisent des mastics contenant du styrène. Le ponçage va alors entraîner la libération de poussières pouvant contenir cette substance.

Le styrène est retrouvé dans les listes des différents organismes. Néanmoins, la recherche dans la littérature n'a pas permis d'identifier les mécanismes d'actions. Un consensus clair ne ressort pas, il y a ici la nécessité d'études supplémentaires. Il est à prendre néanmoins, à titre de solvant comme un risque (notamment avec l'effet cocktail).

Toutefois, en ressort souvent l'impact sur les hormones stéroïdiennes entraînant un impact sur les organes et fonctions sexuelles (DEDuCT)

Agents chimiques émis pouvant contenir des Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques

Le garage va être soumis à ce type d'exposition. En effet, les émissions de moteurs diesels et les huiles de vidange peuvent émettre des Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques.

Les HAP seraient des perturbateurs endocriniens pouvant agir sur les voies de signalisation cellulaire, les mécanismes épigénétiques etc... Des données complémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre les effets, mais le récepteur AhR serait en lien avec ceux-ci [60].

Les émissions de moteurs peuvent convenir également des solvants tels que les Benzène Toluène Ethylbenzène Xylène (BTEX), ayant un pouvoir perturbateur endocrinien en altérant la qualité spermatique, la croissance fœtale et d'autres maladies pouvant être affiliées aux PE.

Autres agents chimiques émis : cas de l'exposition au formaldéhyde

Enfin, même si l'exposition dans cette entreprise est peu fréquente, l'émission de poussière de bois doit tout de même être considérée car celles-ci peuvent contenir du formaldéhyde. Cet aldéhyde pourrait perturber les fonctions thyroïdiennes [61].

Une fois toutes les informations réunies, l'ébauche d'une liste a pu être réalisée.
Annexe 3.

C. Discussion

1. Interprétations des résultats en entreprise

La démarche mise en place pour la réalisation de ce mémoire met en avant, pour les entreprises retenues, une exposition importante aux perturbateurs endocriniens. En effet, environ une substance sur quatre auxquelles sont exposés les salariés a été identifiée comme possédant de telles capacités. En parallèle, la mise en commun des perturbateurs endocriniens potentiels a mis en exergue 12 substances retrouvées dans les différentes entreprises. Néanmoins, cette approche par substance ne permet pas de se rendre compte de leur fréquence d'utilisation. Ainsi, une approche par produit a été réalisée pour compléter les résultats. En ressort, alors trois produits fortement utilisés : les xylènes, les hydrocarbures aromatiques en C9 et l'éthylbenzène. D'autres sont aussi fortement présents : l'éthanol, le butanone, le toluène et l'acétone. Ces substances sont principalement des solvants et des liants assez communs en entreprise.

En parallèle, lorsque le nombre de produits contenant des PE est rapporté au nombre de produits utilisés, leur omniprésence dans le secteur de la peinture et de la fabrication de pièces plastiques se fait clairement ressentir. Ils sont aussi grandement présents dans le garage. De ce constat émerge donc une réelle problématique. Comment favoriser la substitution des produits pour une TPE ? Si l'exemple de la mise en peinture de pièces PVC est considéré, tous les produits sont quasiment à substituer. Concernant l'entreprise de métallurgie, même si c'est elle qui possède le plus grand nombre de PE, par rapport aux produits utilisés, ceux-ci restent proportionnellement moins présents.

A la suite des résultats, une exposition importante aux perturbateurs endocriniens est décelée au sein des entreprises de ces secteurs d'activités. Cependant, il est difficile de statuer pour d'autres secteurs. En effet, les entreprises retenues, bien que possédant des activités différentes, présentent toutes deux tâches en commun : la mise en peinture et le nettoyage, que ce soit avec la carrosserie pour le garage, la peinture des pièces plastiques pour les pièces automobiles et la peinture des pièces PVC. Ainsi, cela peut expliquer la forte présence des solvants. Le garage utilisant des peintures à l'eau, il est moins concerné mais possède tout de même de nombreux produits à base de solvants. Enfin, l'entreprise de métallurgie utilisent des solvants de

nettoyages et quelques peintures. Ainsi, on peut ici statuer que les solvants sont la principale problématique en termes de PE dans le cadre de ce mémoire.

Concernant les agents chimiques émis, même s'ils sont différents selon les entreprises, un effet PE est clairement visible pour chacun d'entre eux. Il sera alors difficile d'agir sur eux en raison de l'impossibilité de la substitution. La prévention collective et individuelle étant alors la marge de manœuvre. Toutefois, la majorité de ces agents chimiques émis sont classés ou déterminés comme CMR. La prophylaxie sera alors dans ces cas-ci, déjà soumise à une réglementation.

2. Limite de la démarche

Le caractère chronophage de ce travail a rendu difficile la réalisation d'une liste complète de perturbateurs endocriniens spécifiques au monde de l'entreprise. Il a donc été choisi de réaliser une ébauche se basant sur quatre entreprises de différents secteurs afin d'en avoir un aperçu. Ce faible échantillon n'est donc pas représentatif de la totalité des entreprises et ne permet pas de statuer pour l'ensemble de l'exposition aux perturbateurs endocriniens en santé travail. Néanmoins, cela sert de premier marqueur pour se rendre compte de leur présence en entreprise.

Cette simplification a eu donc pour conséquences d'omettre certains aspects.

Le premier, comme il l'a été vu précédemment, est l'omniprésence des solvants en raison de deux entreprises utilisant des peintures solvantées. Ainsi, une présence importante des perturbateurs endocriniens se démarque pour ces deux entreprises. Le garage lui utilise des peintures à l'eau mais se sert beaucoup de nettoyeurs solvantés. Cela peut donc mettre en avant dans cette étude une exposition importante aux PE alors qu'il s'agirait peut-être d'un lien entre produits solvantés et PE. Il serait intéressant dans les recherches suivantes de prendre comme références des entreprises utilisant des produits différents.

La deuxième concerne l'identification des perturbateurs endocriniens. En effet, il a été choisi de se baser sur la base de données TEDX afin de recenser les PE dans les entreprises. Cette étude dépend alors de cette liste, même si une vérification dans les autres listes a été réalisée. Ainsi, il s'agit bien d'effets potentiels. Le choix d'être général a été fait pour englober le plus possible les perturbateurs endocriniens. Le but est alors de s'adapter rapidement pour une prévention si de nouvelles données appuient ce caractère PE. Un suivi des nouvelles études concernant ces substances

est donc nécessaire, et le bien de cette démarche dépend grandement de l'actualisation et la recherche des données sur les PE. On peut prendre comme exemple les hydrocarbures légers (en C9) qui sont seulement considérés PE dans la liste TEDX. On se retrouve alors avec des substances classées PE, mais avec un niveau de preuve assez faible. Il faudra alors surveiller les nouvelles études pour les substances concernés afin de confirmer ou infirmer leur présence dans la liste.

Également, plusieurs facteurs n'ont pas pu être pris en compte malgré leur importance concernant les perturbateurs endocriniens. En effet, même si la fréquence d'exposition a été intégrée par l'approche des produits, la notion de dose n'a pas été vue. Ainsi, l'analyse des entreprises s'est faite, quid de la proportion des substances dans les produits, de leur condition d'utilisation et de leur quantité annuelle et journalière. Il serait intéressant de prendre ces paramètres en compte pour avoir une vision plus proche de la réalité sur l'exposition des salariés.

Cette approche reste assez classique. Elle se fait substance par substance et la notion d'effet cocktail n'a pas été prise en compte. Cette limite est liée directement aux études qui n'incluent pas encore ce paramètre. Il s'agit d'un axe d'amélioration, la multi-exposition commençant à être prise en compte dans les études toxicologiques. Les autres particularités des PE n'ont pas pu être pris en compte comme l'exposition de la population, la fenêtre d'exposition etc... On reste ici seulement sur l'identification des perturbateurs endocriniens. Ces axes seraient donc une approche intéressante pour compléter le travail réalisé.

Pour finir, concernant directement la liste, sa manipulation peut être améliorée en utilisant l'outil Access permettant de mettre en relation les différentes données. Ainsi, il serait plus facile de naviguer et de faire des recherches plus précises.

V. Conclusion

Aujourd'hui, les perturbateurs endocriniens sont ancrés principalement dans une thématique de santé publique. En effet, la population générale est exposée par le biais de l'alimentation, des cosmétiques et de l'air intérieur. Il faut y ajouter des effets sur la reproduction et sur les enfants pour que la conscience générale se rendent compte du danger important qu'ils représentent. Paradoxalement, leur étude est plus rare en santé travail malgré une exposition plus importante aux produits chimiques et donc aux perturbateurs endocriniens. Cela peut s'expliquer par de nombreux freins rendent leur prise en compte difficile en santé travail. Tout d'abord, ils remettent en cause la démarche d'évaluation du risque chimique actuellement en place. En effet, la relation dose-réponse non monotone, l'effet cocktail, la fenêtre d'exposition et l'exposition quotidienne de la population rend leur prise en charge difficile en santé travail. Mais le principal problème reste le manque dans la réglementation qui se traduit par aucun moyen d'identification sur les produits. L'inventaire étant la première et la plus importante étape de la démarche d'évaluation des risques, il est nécessaire de combler ce manque.

Ce mémoire s'est alors tourné sur la création d'une liste pour identifier les perturbateurs endocriniens en entreprise. A partir de bases de données existantes, de résultats issus d'interventions réalisées à Action Santé Travail et de l'adaptation au monde de l'entreprise, une première ébauche de la liste a pu être créée. Même si elle reste améliorable, elle constitue une base intéressante pour l'identification des perturbateurs endocriniens en entreprise par les solvants. En parallèle, les résultats en entreprise montrent bien l'exposition importante aux perturbateurs endocriniens. La santé travail est bien impactée. Néanmoins, l'identification des PE ne reste que la surface émergée de l'iceberg. Il s'agit d'une première étape car il existe encore de grandes lacunes que ce soit au niveau réglementaire, au niveau des connaissances ou de la prévention. La multiexposition est la priorité. L'étude des effets cocktails par la recherche et l'évaluation des risques permettrait une meilleure protection des salariés.

VI. Bibliographie

1. BESHIR S., IBRAHIM K. S., SHAHEEN W., SHAHY E. M., 2016, Hormonal Perturbations in Occupationally Exposed Nickel Workers, Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences, Jun 15; 4(2):307-311.
2. BLANC-LAPIERRE A., SAUVE J-F., PARENT M-E., 2018, Occupational exposure to benzene, toluene, xylenes and styrene and risk of prostate cancer in a population-based study, *Occup Environ Med* 2018;75:562-572.
3. ESPINOZA M. C., VONARX J., 2018, Repérage des perturbateurs endocriniens dans une entreprise de mécanique industrielle, *Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement* 2018;79:396-406.
4. PILLIERE F., 2002, Perturbateurs endocriniens et risques professionnels, INRS, Documents pour le Médecin du Travail n°92, 337-352.
5. MINISTERE DU TRAVAIL, DE L'EMPLOI, DE LA FORMATION PROFESSIONNELLE ET DU DIALOGUE SOCIALE, 2016, Plan Santé au Travail 2016-2020, 74p.
6. MARTINI F. H., TIMMONS M. J., TALLITSCH R. B., 2011, The Endocrine System, Human Anatomy, Seventh Edition, 506-527.
7. GORE A. C., CREWS D., DOAN L. L., LA MERRILL M., PATISAUL H., ZOTA A., 2014, Introduction to Endocrine Disrupting Chemicals (EDC) : A Guide for Public Interest Organizations and Policy Makers, The Endocrine Society, 88p.
8. RIOU A., 2016, Les Perturbateurs Endocriniens dans les Produits Cosmétiques, Thèse pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie., 194p.
9. CANCER RESEARCH UK, 2014, The Hormone System and Cancer, consulté le 21 juin 2019, disponible sur <https://www.cancerresearchuk.org/what-is-cancer/body-systems-and-cancer/the-hormone-system-and-cancer>.
10. LUDWIG S., 2011, Comportement d'un "Perturbateur Endocrinien" et d'un "non Perturbateur Endocrinien" vis à vis de la toxicité testiculaire chez le rat. *Sciences agricoles. Université Paris Sud - Paris XI.* 338p.
11. PERRUCA J., 2008, Rein, vasopressine et pression artérielle : importance de la concentration de l'urine et du rythme nyctéméral d'excrétion d'eau et de sodium. *Physiologie [q-bio.TO]. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI.* 219p.
12. GUISSOUMA H., DUPRE S., DEMENEIX B., 2005, Transcriptional repression of the TRH gene, *Medecine Sciences*, 21:854-9

13. VELLA A., 2015, Gastrointestinal Hormones and Gut Endocrine Tumors, Williams Textbook of Endocrinology 13th edition, 1701-1719
14. BARBIER G., 2011, Rapport sur les perturbateurs endocriniens : le temps de la précaution, Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques, 131p.
15. COLBORN T, 1991, Statement from the work session on chemically-induced alterations in sexual development: the wildlife/human connection. In: Chemically-induced alterations in sexual and functional development: the wildlife/human connection. Advances in modern environmental toxicology, vol. 21., C. Clement, editors. Princeton Scientific Publishing Co.: Princeton, NJ; 1992. 8p.
16. LUNDHOLM C. E., 1997, DDE-Induced Eggshell Thinning in Birds : Effets of p,p'-DDE on the Calcium and Prostaglandin Metabolism of the Eggshell Gland., Comp. Biol. Physiol., 118C N°2, 113-128.
17. GRIER J.W., 1982, Ban of DDT and subsequent recovery of Reproduction in bald eagles, Science, 218(4578) : 1232-5.
18. BERGMAN A., HEINDEL J.J, JOBLING S., KIDD K.A., Zoeller R.T., State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals – 2012, WHO, 289p.
19. MULTIGNER L., KADHEL P., 2008, Perturbateurs endocriniens, concepts et réalité, Archives des Maladies Professionnels et de l'Environnement 2008;69:710-717
20. TOURNAIRE M., EPELBOIN S., DEVOUCHE E., 2014, Histoire du diéthylstilbestrol, Thérapie, 69, 101-114.
21. AGENCE FRANÇAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE, 2011, Complications liées à l'exposition in utero au diéthylstilbestrol (DES)., 9p.
22. MULTIGNER L., ROUGET F., COSTET N., MONFORT C., BLANCHET P., KADHEL P., et al., 2018, Chlordécone : un perturbateur endocrinien emblématique affectant les Antilles françaises. Bull Epidemiol Hebd. ;(22-23) : 480-5.
23. COMMISSION EUROPEENNE, 2018, Communication de la commission au parlement européen, au conseil, au comité économique et social européen et au comité des régions, Vers un cadre complet de l'Union Européenne en matière de perturbateurs endocriniens., COM(2018) 734, 14p.
24. RAVEL C., KAH O., 2018, Perturbateurs endocriniens : vers une régulation insatisfaisante, Presse Med. 47: 943-949

- 25.COMBARNOUS Y., 2017, Endocrine Disruptor Coumpounds (EDCs) and agriculture: The case of pesticides, Comptes Rendus Biologies, 340, 406-409.
- 26.COMBARNOUS Y., NGUYEN T.M.D., 2019, Comparative Overview of the Mechanisms of Action of Hormones and Endocrine Disruptor Compounds, Toxics, 7, 5, 11p.
- 27.JOBERT M., VEILLERETTE F., 2015, Perturbateurs Endocriniens : La menace invisible, Paris France: Buchet-Castel, 124p.
- 28.MOREAU-GUIGON E., CHEVREUIL M., 2014, L'exposition humain aux perturbateurs endocriniens via l'air ambiant : un risque sanitaire méconnu, Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement, Vol 75-1, 74-81.
- 29.XU Z., LIU J., WU X., HUANG B., PAN X., 2017, Nonmonotonic responses to low doses of xenoestrogens: A Review, Environnemental Research,155: 199-207.
- 30.KLAASSEN C. D., 2018, Casarett & Doull's Toxicology : The Basic Science of Poisons, McGraw-Hill Education / Medical, 9th Edition, 1648p.
- 31.LAGARDE F., BEAUSOLEIL C., BELCHER S. M., BELZUNCES L. P., EMOND C., GUERBET M., ROUSSELLE C., 2015, Non-monotonic dose-response relationships and endocrine disruptors : a qualitative method of assessment, Environmental Health, 14:13, 15p.
- 32.VANDENBERG L. N., COLBORN T., HAYES T. B., HEINDEL J. J., JACOBS D. R., LEE D. H., 2012, Hormones and endocrine-disrupting chemicals : low-dose effects and nonmonotonic dose responses, Endocrine Review, 33:378-455.
- 33.AHMED R. G., 2015, Hypothyroidism and brain developmental players, Thyroid Res, 8:2. 2-7.
- 34.BARKER D. J., 2007, The origins of the developmental origins theory. J Intern Med;261:41
- 35.Sabotage Hormonal, L'action des perturbateurs endocrinien. Disponible sur <http://www.sabotage-hormonal.org/spip.php?article10>, consulté le 03/09/2019.
- 36.DELFOSSE V., DENDELE B., HUET T., GRIMALDI M., BOULAHTOUF A., GERBAL-CHALOIN S., BEUCHER B., ROECKLIN D., MULLER C., RAHMANI R., CAVAILLES V., DAUJAT-CHAVANIEU M., VIVAT V., PASCUSI J-M., BALAGUER P., BOURGUET W., 2015, Synergistic activation of human pregnane X receptor by binary cocktails of pharmaceutical and environmental compounds, Nat. Commun. 6:8089

37. ANWAY M. D., SKINNER M. K., 2006, Epigenetic Transgenerational Actions of Endocrine Disruptors, *Endocrinology* 147(6), S43-S49.
38. SKINNER M. K., MANIKKAM M., GUERRERO-BOSAGNA C., 2011, Epigenetic Transgenerational Actions of Endocrine Disruptors, *Reproductive Toxicology*, 337-343.
39. XIN F., SUSIARJO M., BARTOLOMEI M.S, 2015, Multigenerational and transgenerational effects of endocrine disrupting chemicals : A role for altered epigenetic regulation?, *Seminars in Cells & Developmental Biology*, 43, 66-75.
40. ALAVIAN-GHAVANINI A., RUEGG J., 2018, Understanding Epigenetic Effects of Endocrine Disrupting Chemicals : From Mechanisms to Novel Test Methods, *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 122, 38-45.
41. GORE A. C., CHAPPEL V. A., FENTON S. E., FLAWS J. A., NADAL A., PRINS G. S., TOPPARI J., ZOELLER R. T., 2015, EDC-2 : The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals, *Endocrine Reviews*, 36(6), 220p.
42. BAROUKI R., MELEN E., HERCEG Z., BECKERS J., CHEN J., KARAGAS M., PUGA A., WIA Y., CHADWICK L., YAN W., AUDOUZE K., SLAMA R., HEINDEL J., GRANDJEAN P., KAWAMOTO T., NOHARA K., 2018, Epigenetics as a mechanism linking developmental exposures to long-term toxicity, *Environment International* (114), 77-86.
43. DONKIN I., BARRES R., 2018, Sperm epigenetics and influence of environmental factors, *Molecular Metabolism* 14, 1-11.
44. SWEENEY M.F., HASAN N., SOTO A.M., SONNENSCHNIG C., 2016, Environmental endocrine disruptors: Effects on the human male reproductive system., *Rev Endocr Metab Disord* 16:341-357.
45. CICOLELLA A., 2017, *Toxique planète : le scandale invisible des maladies chroniques*. Paris, France : Editions Points. 281p.
46. HENDERSON B. E., ROSS R. K., PIKE M. C., CASAGRANDE J. T., 1982, Endogenous Hormones as a Major Factor in Human Cancer.
47. ROCHEFORT H., 2013, Bisphénol A et cancers hormono-dépendants – Risque potentiel et mécanisme d'action, *Médecine/sciences* (29) : 539-45.
48. STREET M. E., ANGELINI S., ET AL., 2018, Current Knowledge on Endocrine Disrupting Chemicals (EDCs) from Animal Biology to Humans, from Pregnancy to

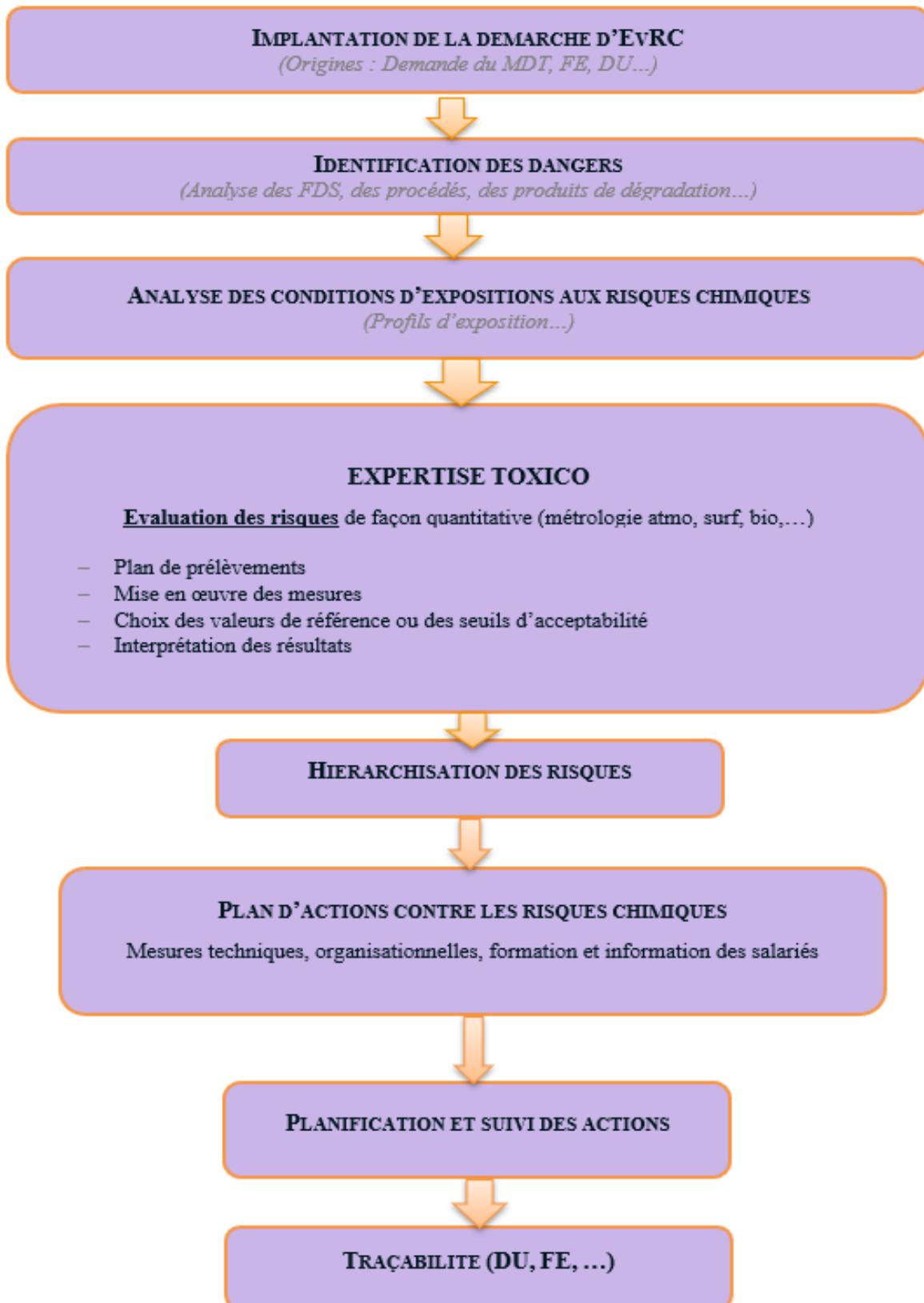
- Adulthood: Highlights from a National Italian Meeting, *International Journal of Molecular Sciences*, 19, 1647, 44p.
49. DARBRE P., 2017, Endocrine Disruptors and Obesity, *Curr Obes Rep* 6:18-27.
50. VEIGA-LOPES A., PU Y., GINGRICH J., PADMANABHAN V., 2018, Obesogenic Endocrine Disrupting Chemicals: Identifying Knowledge Gaps, *Trends in Endocrinology & Metabolism*, Vol 29, No 9, 607-625.
51. CHEVALIER N., FENICHEL P., 2017, Perturbateurs endocriniens : responsabilités dans l'obésité et le diabète de type 2., *Médecine des maladies Métaboliques*, Vol 11, N°4, 341-346.
52. CAVALIN C., 2018, Exposome et Sciences sociales : la promesse d'une rencontre ?, *Encyclopédie de l'environnement*, 10p.
53. SHARPE, R. M., IRVINE, D. S., 2004, How strong is the evidence of a link between environmental chemicals and adverse effects on human reproductive health?. *BMJ (Clinical research ed.)*, 328(7437), 447–451.
54. PILIERE F., BOUSLAMA M., 2016, Perturbateurs endocriniens : contexte, dangers, sources d'exposition et prévention des risques en milieu professionnel, *INRS, Références en Santé au Travail – N° 148*, 25-43.
55. VINCENT R., BONTHOUX F., ET AL., 2005, Méthodologie d'évaluation simplifiée du risque chimique : un outil d'aide à la décision, *INRS*, 24p.
56. EUROPEAN TRADE UNION INSTITUTE, 2019, New online database for identifying endocrine disruptors, disponible sur : <https://www.etui.org/Themes/Sante-et-securite-Conditions-de-travail/Actualites/Nouvelle-base-de-donnees-en-ligne-pour-identifier-les-perturbateurs-endocriniens>, consulté le 11 août 2019.
57. IAVICOLI I., FONTANA L., BERGAMASCHI A., 2009, The Effects of Metals as Endocrine Disruptors, *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*, 12:3, 206-223.
58. GEORGESCU B., GEORGESCU C., DARABAN S., BOUARU A., PASCALAU S., 2011, Heavy Metals Acting As Endocrine Disrupters, *Scientific Papers Animal Science and Biotechnologies*, Vol 44 – 2, 89-93.
59. DYER C. A., 2007, Heavy Metals as Endocrine-Disrupting Chemicals, *The Basic Biology of Endocrine Disruption*, 111-133.

60. ZHANG Y., DONG S., WANG H., TAO S., KIYAMA R., 2016, Biological impact of environmental polycyclic aromatic hydrocarbons (ePAHs) as endocrine disruptors, *Environmental Pollution* 213, 809-824.
61. PATEL KG., BHATT HV., CHOUDHURY AR., 2003, Alteration in thyroid after formaldehyde (HCHO) treatment in rats, *Ind Health*, 41(3):295-7.

Table des Annexes

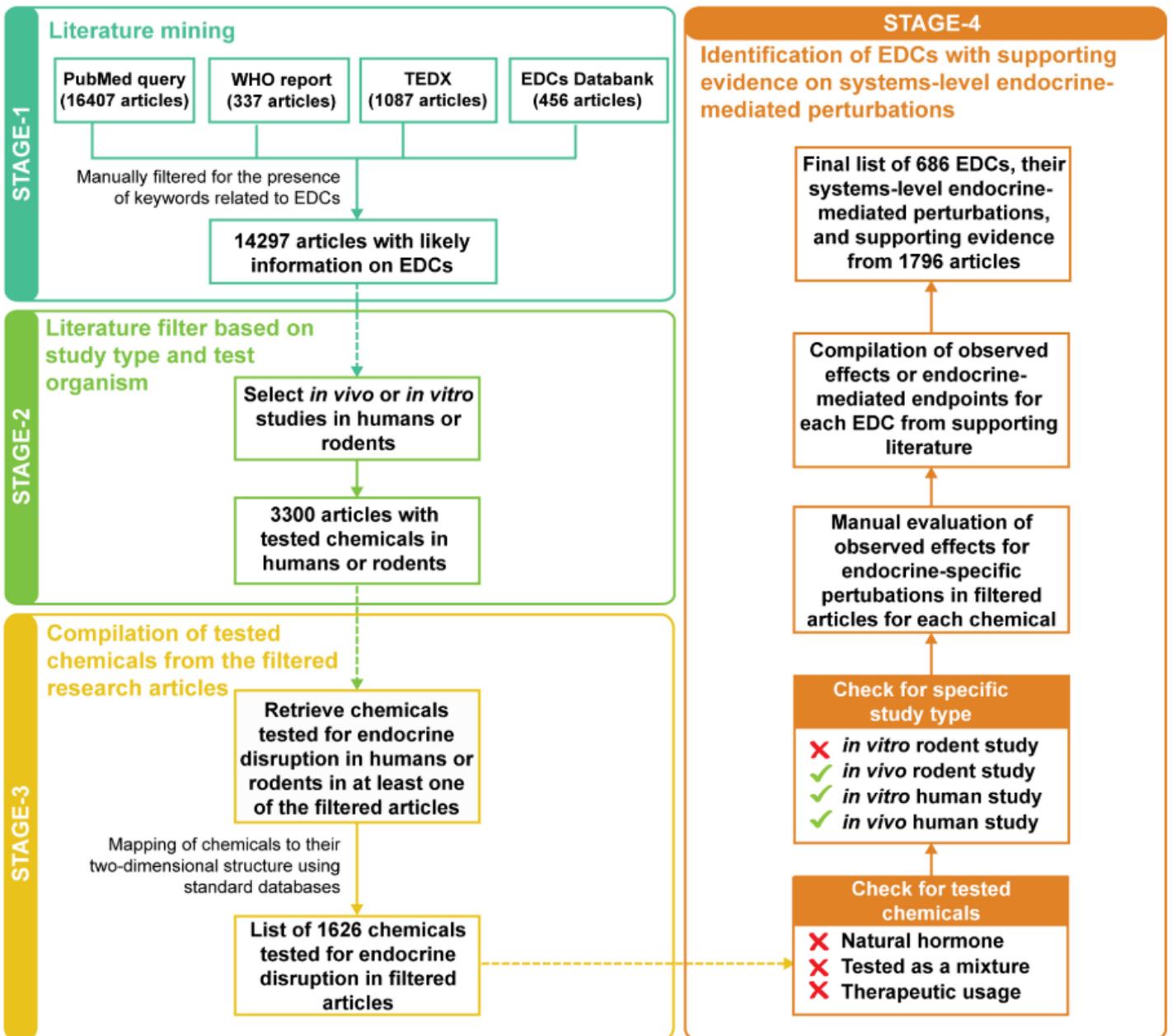
<u>Annexe 1</u> : Logigramme d'intervention et expertise Toxicologique dans la démarche d'Évaluation du Risque Chimique (Document AST)	ii
<u>Annexe 2</u> : Méthodologie liste DEDUCT	iii
<u>Annexe 3</u> : Liste créée	iv

Annexe I : Logigramme d'intervention et expertise Toxicologique dans la démarche d'Évaluation du Risque Chimique (Document AST)



Annexe 2 : Méthodologie liste DEDUCT

WORKFLOW FOR IDENTIFICATION OF EDCs



Annexe 3 : Liste créée

Par substance

Nom de la substance	N° CAS	Type	Système perturbé	Effets sur la santé potentiels	Phrase de dangers	CMR ?	Niveau de preuve	Liste UE	Commentaire
Xylènes	1330-20-7	Solvants retrouvés dans les peintures, les produits de nettoyages souvent en grande proportion Peut être présent dans les carburants	Endocriné SNC Atteinte des hormones sexuelles	Des cas de cancers hormonaux sont notés pour une exposition pro aux BTEX Perturbation de la qualité spermatique Effet sur le développement embryonnaire	H226 H312 H315 H332	Non	Substance retrouvée dans pas mal de listes, de plus en plus d'étude parle des BTEX et d'une perturbation endocrinienne Classée dans la catégorie 3 de DEDuCT. Etudes animales principalement + étude épidémiologique trouvée mais sur les BTEX Le niveau de preuve est encore faible mais grandissant	Non mentionné	La multiexposition me semble avoir un impact important, une exposition aux BTEX en général accroît les effets
Toluène	108-88-3	Solvant utilisé dans des peintures, vernis Produit de synthèse Peut être présent dans les carburants	Impact sur les hormones sexuelles Impact sur le système immunologique	Toxicité pour le développement embryonnaire Perturbation de la qualité spermatique Cancers hormonaux pour une exposition aux BTEX	H225 H315 H304 H336 H373 H361d	Oui Classé CMR de type 2 H361d	Substance retrouvée dans pas mal de listes, de plus en plus d'étude parle des BTEX et d'une perturbation endocrinienne Peu d'étude sur l'homme, beaucoup de données d'étude animale ou in vitro+ étude épidémiologique trouvée mais sur les BTEX Classée dans la catégorie 3 de DEDuCT. Le niveau de preuve est encore faible mais grandissant	Non mentionné	La multiexposition me semble avoir un impact important, une exposition aux BTEX en général accroît les effets
Ethylbenzène	100-41-4	Solvant utilisé dans des peintures ou des produits de nettoyage Présent dans les carburants Produit de synthèse	Impact sur les hormones sexuelles Impact sur les hormones du SNC Impact sur les hormones du métabolisme	Toxicité pour le développement embryonnaire Perturbation de la qualité spermatique Cancers hormonaux pour une exposition aux BTEX	H225 H332 H304 H373	Non	Substance retrouvée dans pas mal de listes, de plus en plus d'étude parle des BTEX et d'une perturbation endocrinienne Peu d'étude sur l'homme, beaucoup de données d'étude animale ou in vitro+ étude épidémiologique trouvée mais sur les BTEX Classée dans la catégorie 3 de DEDuCT. Le niveau de preuve est encore faible mais grandissant	Non mentionné	La multiexposition me semble avoir un impact important, une exposition aux BTEX en général accroît les effets
Ethanol	64-17-5	Solvant retrouvé dans les peintures, vernis etc... Matière première de nombreux composés Désinfectant	Impact sur les hormones neurologiques Sur les hormones du développement	Impact sur le développement du fœtus Alteration de la qualité spermatique	H224	Non	Classée catégorie 3 dans DEDuCT Beaucoup d'études expérimentales. Mais surtout par voie orale Nécessité de plus d'études	Non mentionné	Les études sont surtout faites par voie orale. Il est nécessaire d'avoir plus d'information sur l'exposition par inhalation

Cyclohexanone	108-94-1	Solvant de diverses matières plastiques Solvant ou additif pour peintures, vernis, encres Intermédiaire de synthèse	Peu de données sur les systèmes perturbés mais plus sur des effets	Interférence avec le système thyroïdien Semble augmenter les risques de maladies métaboliques	H226 H332	Non	Seulement retrouvé dans la liste TEDX. La recherche biblio a mis en évidence des études épidémiologiques avec un effet sur les maladies métaboliques et la thyroïde	Non Mentionné	Besoin de plus de données (comme pour tout) Néanmoins peut être effet cocktail avec acétone et MEC
Methyl-Methacrylate	80-62-6	Utilisé pour la fabrication de peinture, encre	Perturbation des hormones du SNC Perturbation des hormones hépatiques	Effets sur le développement cérébral de l'embryon Rlié au développement de cancer du foie.	H225 H335 H315 H317	Non	Peu de données sur cette substance. Classée catégorie 3 par DEDUCT. La toxicité est à confirmer	Non mentionné	Besoin de plus de données (comme pour tout)
1-methoxypropan-2-ol	107-98-2	Solvants dans l'industrie des peintures, vernis, laques et encres. Produit d'entretien	Perturbation des hormones sexuelles	Effets sur la qualité spermatique Effets sur le développement de l'embryon	H226 H336	Non	Présent seulement dans la liste de TEDX Aucune donnée sur l'homme	Non mentionné	Besoin de plus de données (comme pour tout)
Oxyde de zinc	1314-13-2	Fabrication de pigments pour peintures, émaux, matières plastiques, caoutchouc	Perturbation des hormones sexuelles	Effets sur la thyroïde et la qualité spermatique	H400 H410	Non	On reste ici beaucoup sur des études sur l'animal. Néanmoins, si on ne tiens pas compte de sa spéciation, le zinc présente des caractéristiques PE décrites dans de nombreuses études	Non mentionné	Les études sur ZnO sont surtout sur les nanoparticules. Il est actuellement considéré par certains organismes comme reprotoxique
Acétone	67-64-1	Solvant pour peinture/vernis/colles Intermédiaire de synthèse	Peu de données sur les systèmes perturbés mais plus sur des effets	Interférence avec le système thyroïdien Semble augmenter les risques de maladies métaboliques	H225 H319 H336 EUH066	Non	Présent seulement dans la liste de TEDX US-EPA ne considère pas l'acétone comme un PE (à de fortes concentration et ne prends pas en compte une multiexposition) Aucune donnée sur l'homme Difficile de le considérer comme un PE en santé travail	Non mentionné	Besoin de plus de données (comme pour tout)

Heptane	142-82-5	Solvant pour colles, encres et matières plastiques Produit de synthèse	Interaction avec les hormones du métabolisme	Effet sur l'insuline	H225 H304 H315 H336 H410	Non	Présent seulement dans la liste de TEDX Aucune donnée sur l'homme Vraiment peu de données à part une étude de 87. Le poids de la preuve est donc assez faible	Non mentionné	Besoin de plus de données.
Butanone	78-93-3	Solvant dans la fabrication d'adhésif et de revêtements Intermédiaire de synthèse	Peu de données sur les systèmes perturbés mais plus sur des effets	Interférence avec le système thyroïdien Semble augmenter les risques de maladies métaboliques	H225 H319 H336 EUH066	Non	Présent seulement dans la liste de TEDX Aucune donnée sur l'homme Le poids de la preuve est assez faible mais quelques données	Non mentionné	Besoin de plus de données.
Hydrocarbures aromatiques en C9	64742-95-6	Essentiellement utilisés comme solvants pour la formulation de peintures/encres/vernis, caoutchoucs/plastiques, colorants/pigments, agents de nettoyage, lubrifiants/agents de décoffrage, carburants, agents de traitement de l'eau, colles..	Altération des hormones sexuelles	Effet sur la reproduction et le développement fœtal	H304 H340 H350	Oui selon la concentration en benzène	Présent seulement dans la liste de TEDX Aucune donnée sur l'homme Peu d'étude ont recherché une telle toxicité. Poids de la preuve assez faible	Non mentionné	Besoin de plus de données

Par Agents chimiques émis

Agents chimiques émis	Substances pouvant être retrouvées	Altérations	Effets potentiels	Niveau de la preuve
Poussières de métaux (sablage, usinage etc...)	Arsenic	Inhibition de l'activité des glucocorticoïdes en bloquant les récepteurs Inhibition de l'œstrogène en bloquant les récepteurs Effets PE indirects par dommage à l'ADN	Diabète, altération de la différenciation sexuelle, cancers hormonaux	Important, beaucoup d'étude toxico et de plus en plus d'épidémio
	Nickel	Dommages aux cellules de Langherans Liaison aux récepteurs à œstrogène	Altérations sexuelles (fertilité, baisse de libido, spermogramme etc...) Diabète	Important, beaucoup d'étude toxico et de plus en plus d'épidémio
	Zinc	Module l'activité oestrogénique	Altérations sexuelles (fertilité, baisse de libido, spermogramme, etc...)	Important, beaucoup d'étude toxico et de plus en plus d'épidémio
	Plomb	Perturbe la synthèse des hormones surrénales et oestrogénique Inhibe la synthèse et l'activité des progestérones	Impact sur la fertilité, le développement, la sexualité	Important, beaucoup d'étude toxico et de plus en plus d'épidémio
	Cadmium	Interfère avec la biosynthèse de des androgènes, œstrogènes et progestérogène Bloquent les récepteurs à ces hormones	Perturbe la différenciation sexuelle, Cancer hormonaux Altère la gamétogenèse	Important, beaucoup d'étude toxico et de plus en plus d'épidémio
	Mercure	Se stocke dans les glandes Altère la synthèse des hormones stéroïdiennes (et donc sexuelles) Interfère avec les axes hormonaux thyroïdiens et surrénaux	Altère la fertilité masculine et féminine	Important, beaucoup d'étude toxico et de plus en plus d'épidémio
Vapeurs de plastiques	Plastiques	Dépend des types de plastiques utilisés, mais bien souvent ils ont un caractère PE pour la reproduction	Altération de la fertilité, maladies métabolique, (dépend des substances)	Important, les plastiques sont souvent ciblés comme PE
	Résines	Dépend des types de résines utilisées, mais bien souvent ils ont un caractère PE pour la reproduction	Altération de la fertilité, maladies métabolique, (dépend des substances)	Important, les résines sont souvent ciblées comme PE
	Solvants	Interfère avec les hormones sexuelles	Voir les parties sur les substances	De plus en plus de données sont présentes, notamment pour les BTEX L'effet cocktail semble très important

Poussières de plastique et résine	Plastiques	Dépend des types de plastiques utilisés, mais bien souvent ils ont un caractère PE pour la reproduction	Altération de la fertilité, maladies métabolique, (dépend des substances)	Important, les plastiques sont souvent ciblés comme PE
	Résines	Interfère avec les hormones sexuelles	Voir les parties sur les substances	De plus en plus de données sont présentes, notamment pour les BTEX L'effet cocktail semble très important
	Solvants	Interfère avec les hormones sexuelles	Voir les parties sur les substances	De plus en plus de données sont présentes, notamment pour les BTEX L'effet cocktail semble très important
Poussières de bois	Formaldéhyde	Altération des hormones thyroïdiennes	Pas encore clairement établi, mais sous doute maladie métabolique	Moyen, nécessité d'informations supplémentaires sur l'homme Classée en catégorie 3 par DEDuCT
Emissions des moteurs à combustion	HAP	Perturbe les hormones stéroïdiennes et peuvent rentrer en contact avec l'ADN	Pas encore clairement établi, mais doute pour les altérations sexuelles, les maladies métaboliques et l'asthme	Nécessité de données supplémentaire, mais forte présomption
	Particules fines	Pas encore bien défini mais de plus en plus d'études le mentionne	Pas encore bien défini mais de plus en plus d'études le mentionne	De plus en plus de preuves, mais reste encore au début de cette approche
	Solvants	Interfère avec les hormones sexuelles	Voir les parties sur les substances	De plus en plus de données sont présentes, notamment pour les BTEX L'effet cocktail semble très important
Vidange des véhicules	HAP	Perturbe les hormones stéroïdiennes et peuvent rentrer en contact avec l'ADN	Pas encore clairement établi, mais doute pour les altérations sexuelles, les maladies métaboliques et l'asthme	Nécessité de données supplémentaire, mais forte présomption

Par Activité / métiers / tâche

Activité	Métier	Tâche	Situation exposante aux PE
Garage	Carrossier	Peinture	Lors de la préparation des peintures ou l'application de la peinture. Les peintures solvantées, les apprêts, les vernis et diluants sont susceptibles de contenir des PE
		Masticage	Les mastics contiennent bien souvent du styrène en proportion non négligeable
		Nettoyage	Le nettoyage se fait à base de solvant bien souvent contenant des xylènes, toluène et/ou ethylbenzène.
		Ponçage	Suite au masticage, un ponçage est réalisé pour harmoniser la carrosserie. Des poussières sont alors émises, pouvant contenir du styrène
		Meulage	Va dépendre de la carrosserie du véhicule.
	Mécanicien	Vidange	La vidange exposé aux huiles usagées et donc aux HAP.
		Lubrification	Les produits lubrifiants peuvent contenir des graisses et solvants
		Dégraissage	Souvent réalisé en fontaine de dégraissage. Expose beaucoup aux solvants
		Réglage moteur et déplacement véhicule	Emission de solvants contenus dans l'essence. Emission de HAPs et de particule fine
Peinture des pièces PVC ou Bois	Peintre	Dégraissage des pièces	Le dégraissage des pièces se fait avant l'application de la peinture avec du solvant (soit par pistolet soit par chiffon)
		Ponçage + masticage	Le ponçage peut émettre des poussières de mastics (styrène) ou de bois (Formaldéhyde)
		Préparation peinture + application	Lors de la préparation des peintures ou l'application de la peinture. Les peintures solvantées, les apprêts, les vernis et diluants sont susceptibles de contenir des PE
		Lavage des pistolets	Phase exposante fortement aux solvants, se fait principalement dans une fontaine à solvant
	Agents de maintenance	Nettoyage	Cette phase peut être assimilée à toutes les activités : utilisant de diluant pouvant contenir des solvants
Travail des métaux	Travail des métaux	Affutage / Usinage sous huile	Formation d'un brouillard d'huile. Le brouillard peut alors contenir des HAP (même si de plus en plus rare car dépend les huiles sont mieux raffinées). Mais peut contenir également des métaux
		Soudage	Les fumées de soudage émettent des métaux, généralement sous forme oxydée
		Sablage	Le sablage ou grenailage est une technique visant à bombarder une pièce d'un flux pour le nettoyer. Cela engendre alors beaucoup de poussières de métaux
		Usinage sans fluide	A contrario de l'usinage avec fluide, ici les métaux sont émis sous forme de poussières.
		Fumées de coupage	On en revient au même constat que le soudage : les fumées peuvent contenir des métaux
Plasturgie (fabrication de pièces auto)	Mouliste / TPI	Vapeurs de plastique	Cela va dépendre du type de plastique. Ici dans notre cas il s'agit d'ABS, qui chauffé à plus de 280°C peut se dissocier et libérer du styrène

Problématique émergente des PE en santé-travail : proposition d'outils dédiés à l'évaluation et à la prévention du risque en entreprise

Les **perturbateurs endocriniens** sont ancrés dans la conscience collective et représentent une menace pour la santé publique. Paradoxalement, ce nouveau type de substance est oublié dans la gestion du risque en santé travail malgré une exposition plus importante que la population générale. A travers une revue anatomique et toxicologique, l'ampleur du problème peut être rapidement identifier. L'omniprésence du système endocrinien en fait une cible d'intérêt pour les xénobiotiques, leurs caractéristiques toxicodynamiques remettent en question la gestion du risque en vigueur et l'absence de consensus sur une définition a engendré un retard dans la réglementation. Toutefois, avec les recommandations de l'INRS et du PST 3, les institutions poussent à prévenir ce risque émergeant. Néanmoins, le manque d'**identification** sur les produits freine la démarche d'**évaluation du risque chimique**. Le but de ce mémoire est alors de proposer une ébauche de **liste** pouvant servir sur le terrain afin de prendre en charge les PE. Pour cela, des données issues d'entreprise ont été utilisées afin d'obtenir une base de données réduites. Les résultats montrent alors la présence importante des PE sur les secteurs retenus, appuyant la nécessité d'une **prévention**. Ainsi, une liste de 12 substances et de 4 agents chimiques émis a été réalisée en guise d'aperçu d'une version complète.

Mots-clés : Perturbateurs endocriniens, évaluation du risque chimique, identification, liste, prévention

Emerging issue of EDCs in occupational health: proposal of tools dedicated to risk assessment and prevention in companies

Endocrine's Disruptor Chemicals are a well-known threat for Public Health. However, although work exposure is more important, this new kind of substances is forgotten in risk management in occupational health. A brief anatomical review shows that the endocrine system is an easy target due to its omnipotence. Likewise, toxicological data, even though they are still sketchy, highlight the need of a new method for **chemical risk management**. Moreover, their complexity has slackened the regulation and the elaboration of a worldwide definition. Nonetheless, French institution such as the INRS and the government with PST3, emphasize on their regulation and prevention in the workplace. Yet, the lack of **identification's tool** impedes the chemicals risk management approach. The aim of this work is to propose a draft of a **list** to help their recognition in the workplace. For that purpose, data of compagnies overviewed during an internship have been used to obtain a reduced list. Then, results highlight the presence of EDCs in those kinds of activity and support the idea of the need of **prevention**. Thus, a list of 12 substances and 4 chemical agents issued was produced as a preview of a complete version.

Key-Words: Endocrine's Disruptor Chemicals, Chemical risk management, identification's tool, list, prevention