



Katia BADJI

Master Qualité Environnement Santé et Toxicologie

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

Année universitaire 2020-2021

Mélanges de perturbateurs endocriniens en milieu professionnel : vers une meilleure évaluation de l'exposition.

Quels sont les outils permettant de mieux appréhender l'exposition aux mélanges de perturbateurs endocriniens en milieu professionnel ?

Sous la direction du Professeur Guillaume Garçon

Composition des membres du jury et leur qualité :

- Président de jury : Monsieur DENAYER Franck-Olivier – Responsable du master QEST – Université de Lille
- Directeur de mémoire : Monsieur GARÇON Guillaume – Professeur de toxicologie – Université de Lille
- Troisième membre de jury : Thomas Franchi-Godin – Toxicologue industriel – Pôle Santé Travail

Date de la soutenance : 23 Septembre 2021

Table des matières

Introduction	7
I. Les perturbateurs endocriniens	9
1. Généralités sur les perturbateurs endocriniens.....	9
A. Historique et définition.....	9
B. Qu'est-ce qu'un perturbateur endocrinien ?	12
C. Le système endocrinien	13
2. Mécanisme d'action des PE.....	16
3. Perturbateurs endocriniens et santé humaine.....	17
A. Sources et voies d'exposition en milieu professionnel	17
B. Niveaux d'exposition aux perturbateurs endocriniens des populations en environnement général et professionnel.....	20
C. Relation entre exposition professionnelle aux PE et effets sur la santé des travailleurs	22
D. Réglementation et classification des PE.....	27
4. Problématiques des mélanges de perturbateurs endocriniens en milieu professionnel.....	28
A. Danger des mélanges pour la santé des travailleurs.....	28
II. Outils utilisés en milieu professionnel afin d'appréhender l'exposition aux mélanges de PE	32
1. Outils utilisés en milieu professionnel dédiés aux PE individuelles.....	33
A. Réglementation sur les Perturbateurs endocriniens.....	33
B. Programmes et stratégies nationales	34
C. Outils et listes de recensement des perturbateurs endocriniens	37
D. Limites des outils traitant les PE individuellement	41
2. Outils utilisés en milieu professionnel dédiés aux mélanges de PE.....	41

A. Logiciel d'évaluation des multi-exposition au travail (MiXie).....	41
B. Application en ligne : Altrex chimie.....	44
C. Réglementation	47
D. Perspectives.....	47
III. Vers une meilleure appréhension de l'exposition des travailleurs aux mélanges de PE	49
Plan d'action dédié aux industries utilisant des produits chimiques contenant des perturbateurs endocriniens.....	50
1. Repérage et recensement des produits chimiques contenant des PE	50
2. Evaluation des dangers et de l'exposition aux mélanges de PE	52
3. Evaluation du risque des mélanges de perturbateur endocriniens.....	55
4. Suppression ou substitution des produits contenant des PE	57
5. Plan d'action de prévention basé sur le principe de précaution	60
Conclusion	64
Bibliographie	66
Table des annexes.....	74

Table des illustrations

Figure 1 : Les glandes endocrines et leurs hormones [14].....	14
Figure 2 : Effet agoniste des PE (8)	16
Figure 3 : Effet antagoniste des PE (8)	16
Figure 4 : Effet de blocage des PE (8)	17
Figure 5 : Courbes doses réponses monotones et non monotone (24).....	23
Figure 6 : Périodes de vulnérabilité aux perturbateurs endocriniens des principaux organes et systèmes (16).....	24
Figure 7 : Conséquences des PE sur la santé humaine (source : SPF).....	25
Figure 8: Exemple de l'effet cocktail : additivité et synergie des PE (source : ecoconso)	29
Figure 9 : Illustration de l'effet synergique d'un mélange de PE (35).....	30
Figure 10 : Saisie des substances sur le logiciel MiXie	42
Figure 11 : Résultats après analyse du mélange par le logiciel MiXie	43
Figure 12 : Liste des substances recensées dans l'application Altrex chimie	46
Figure 13 : Exemple d'analyse d'une polyexposition sur l'application Altrex chimie.....	46
Figure 14: Recherche d'un PE sur la base de données ED lists	51
Figure 15 : Informations sur une substance sur la base de données ED lists	51
Figure 16 : Etapes de l'évaluation de l'exposition aux PE	54

Table des tableaux

Tableau 1 : Fonctions et sites de fabrication des hormones [17,18]	15
Tableau 2 : Exemples de substances à effet PE, sources et secteurs d'activité [19] ...	19

Glossaire

ANSES	Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'Environnement et du Travail
BPA	BisphénoI A
CMR	Cancérogène, Mutagène, toxique pour la Reproduction
DEDuCT	Database Of Endocrine Disrupting Chemicals And Their Toxicity Profiles
DES	Diethylstilbestrol
EE2	Ethinylestradiol
FSH	Hormone Folliculo-Stimulante
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormone
INRS	Institut National de Recherche et de Sécurité
LH	Hormone Lutéinisante
OMS	Organisation Mondiale De La Santé
EPI	Equipement de protection individuelle
GES	Groupe d'exposition similaire
PBT	Persistant, bioaccumulable et toxique
vPvB	Très Persistante et très Bioaccumulable
PPE	Pesticide Perturbateur Endocrinien
PXR	Pregnane X receptor
REACH	Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals
PCB	Polychlorobiphényles
PE	Perturbateur Endocrinien
TEDX	The Endocrine Disruptors Exchange
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

Je tiens à remercier en premier lieu mon directeur de mémoire, Monsieur Guillaume Garçon, professeur de toxicologie à ILIS, pour sa disponibilité, sa bienveillance et ses précieux conseils qui m'ont permis de mener à bien ce mémoire.

Je remercie également les enseignants d'ILIS ainsi que les intervenants professionnels qui ont été bienveillants et à l'écoute durant cette année de master assez chargée et passée dans des conditions atypiques.

Je remercie aussi toutes les personnes qui m'ont aidé, conseillé et m'ont permis de mener à bien ce mémoire.

Enfin, je tiens à témoigner toute ma reconnaissance à ma famille et mes amis, et en particulier ma mère, pour leur soutien constant et leurs encouragements tout au long de mes études.

Introduction

Qu'elles soient utilisées de façon délibérée ou qu'elles soient émises par une activité ou un procédé, les travailleurs en industrie sont exposés à une multitude de substances chimiques. Néanmoins, cette exposition n'étant pas sans conséquences, de nombreuses actions ont été mises en place afin de maîtriser au mieux cette exposition et de préserver la santé des travailleurs.

Cependant, malgré la mise en place de ces actions, l'émergence de nouvelles substances complexes rend cette exposition problématique, et fait d'elle un enjeu majeur pour les industriels. C'est le cas des perturbateurs endocriniens (PE) retrouvés dans de nombreux secteurs d'activité, qui sont caractérisés par des modes d'action encore mal connus et sont soupçonnés d'être à l'origine d'une multitude d'effets néfastes chez l'Homme. En effet, l'émergence des effets sur la santé causée par ces substances perturbant le fonctionnement du système endocrinien a conduit à de nombreuses recherches et publication autour de ces substances, qui ne sont malheureusement pas encore suffisante pour répondre à toutes les questions autour des PE.

En outre, rares sont les situations où les travailleurs sont exposés à une seule substance chimique. Ainsi, en plus de la problématique de l'exposition aux PE, les travailleurs sont susceptibles d'être exposés à un mélange de PE, et cela de façon importante dans certains cas.

En effet, même si la recherche et la réglementation commencent progressivement à se déplacer vers l'examen des effets des mélanges, les études autour de ces mélanges sont quasi-inexistantes, d'autant plus que la problématique des PE est généralement plutôt associée aux risques pour la santé de la population générale et pour l'environnement et non pas au milieu professionnel.

Les connaissances de ce phénomène de « multiexposition » ou « polyexposition » aux PE en milieu professionnel sont pour l'heure au point mort et ne sont pas assez prises en considération dans le monde de l'industrie. Cela est dû au manque de connaissances sur leurs caractéristiques, leurs mécanismes d'actions, et leurs effets d'une part, et au manque d'études toxicologiques et épidémiologiques chez les travailleurs exposés à ces substances d'autre part. (1,2)

Par conséquent, l'évaluation de l'exposition à ces mélanges de PE au sein des entreprises est très complexe, et ce pour les raisons précédemment citées de même qu'en raison, des interactions qui peuvent avoir lieu entre les substances lorsqu'elles se retrouvent dans un mélange. Ces dernières peuvent donc interagir entre elles et modifier l'effet initial du PE lorsqu'il agit individuellement. Un effet additif, synergique, antagoniste ou de potentialisation peut aussi parfois être observé.

Ainsi, la problématique autour des mélanges de PE en milieu professionnel n'étant pas encore assez prise en compte, les industriels ne font pas de celle-ci une priorité et par conséquent peu d'actions sont mises en place afin de prévenir l'exposition à ces derniers et de préserver la santé des travailleurs.

Dans notre mémoire, malgré la complexité de l'évaluation de l'exposition des travailleurs aux mélanges de PE due principalement à la difficulté de repérage de ces substances, de leurs mécanismes d'action, leurs effets et de leurs particularités (interactions entre eux, effets à faibles doses), et des données scientifiques limités, un plan d'actions se basant sur des outils existants et permettant d'évaluer l'exposition des travailleurs à ces mélanges sera proposé.

Pour ce faire, les généralités sur les PE seront tout d'abord exposées, puis dans un second temps les outils permettant de mieux évaluer et prévenir l'exposition des travailleurs aux mélanges de PE seront abordés. Enfin, un plan d'action reprenant les outils existants sera proposé afin de permettre aux entreprises de mettre en place des mesures nécessaires à la protection de la santé de leurs employés et de prévenir au mieux les risques d'exposition aux mélanges de PE.

I. Les perturbateurs endocriniens

1. Généralités sur les perturbateurs endocriniens

A. Historique et définition

Au fil des années, de nombreuses molécules et substances couramment utilisées ont été mises en avant, soupçonnées voir même accusées d'être responsables de certains des effets délétères qu'elles causaient.

a. La déclaration de Wingspread

En 1991, lors d'un colloque organisé dans l'Etat du Wisconsin aux Etats unis, des scientifiques expriment pour la première fois à la communauté internationale leurs inquiétudes concernant les conséquences de l'exposition de l'Homme et de l'environnement à des substances chimiques naturelles ou produites par l'homme et disséminées dans l'environnement possèdent la capacité de perturber le système endocrinien de nombreuses espèces animales, y compris l'espèce humaine.(3,4)

C'est donc lors de cette déclaration nommée « déclaration de Wingspread » que le premier avertissement international sur la gravité de la situation a eu lieu.

Faisant suite à la déclaration de Wingspread, d'autres déclarations internationales ont été faites depuis, dont celle de Prague en 2005, qui confirment pleinement ces constatations.

b. Le silent Spring de Rachel Carson

Dans les années 60, Rachel Carson écrit un livre nommé « SilentSpring » et attire l'attention du public sur les effets d'une utilisation excessive d'un insecticide, le Dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT) sur la faune sauvage.

Celle-ci fait remarquer dans son livre que les pertes de populations de poissons et d'oiseaux observées n'étaient pas simplement en raison de la réduction d'une principale source de nourriture, les insectes, mais aussi de l'accumulation du DDT et de ses métabolites dans leurs organes. Rachel Carson s'est donc rendu compte que cela affectait à son tour leur capacité de reproduction.(5)

L'emblématique « pygargue à tête blanche », symbole national des États-Unis, a connu une diminution massive de sa population, et cela a été en grande partie due à une fragilité accrue de la coquille d'œuf qui se cassait sous le poids des parents qui les couvaient. (5) Bien que R.Carson n'a jamais employé le terme de perturbation endocrinienne, elle décrivait en fait ce phénomène, car il a été démontré selon D.B.Peakall que le DDT réduisait les taux circulants de l'hormone sexuelle, l'œstradiol, chez les oiseaux et modifiait leurs taux de prostaglandines, une famille de messagers chimiques liés au système hormonal, interférant ainsi avec les enzymes nécessaires à la minéralisation de la coquille de leurs œufs. (6)

De plus, R.Carson a également réalisé avec prévoyance que les humains seraient contaminés par leur nourriture, et que des effets seraient observés plus tard sur la santé humaine. Ce fut malheureusement le cas puisque qu'il a été rapporté que les fœtus féminins qui avaient été exposés à des niveaux élevés de DDT in utero au cours des années 1960 avaient un risque accru de cancer du sein lorsqu'elles atteignaient la cinquantaine. (7)

c. Le scandale du diéthylstilbestrol (DES)

Dans les années 1970, explose le scandale du diéthylstilbestrol (DES) développé en tant qu'œstrogène synthétique très largement prescrit aux femmes enceintes à partir des années 1940, pour traiter certains avortements spontanés, hémorragies ou pour prévenir les fausses couches. Ce médicament était aussi utilisé pour traiter l'acné, stopper la croissance des jeunes filles, ou encore comme pilules du lendemain. (9) Les États - Unis ont été les premiers à interdire l'utilisation du DES et à le retirer du marché en 1971, en raison de la survenue de cancers vaginaux chez les filles nées de mères qui avaient utilisé du DES. Puis l'interdiction s'est faite progressivement dans de nombreux pays tels que les Pays-Bas, la France et l'Espagne, tout au long des années 1970. (9)

Selon une étude, les femmes ayant pris du DES ont un risque légèrement plus élevé de cancer du sein, mais les effets les plus frappants sont observés sur la progéniture exposée pendant la grossesse. Les études épidémiologiques montrent que l'exposition au DES in utero est liée non seulement au cancer du vagin chez les filles de femmes exposées, mais aussi à des troubles de l'appareil reproducteur, à l'infertilité et à des taux plus élevés d'avortement. Ainsi, le DES est présenté comme « cancérigène

transplacentaire », car il traverse le placenta de la mère et cause un cancer de l'appareil reproducteur chez sa progéniture. (10)

En ce qui concerne les fils de femmes qui ont pris du DES pendant leur grossesse, ils sont trois fois plus susceptibles d'avoir des anomalies structurelles génitales et des risques accrus de cancer de la prostate et des testicules que les hommes sans une telle exposition. (11)

De plus, il est important de noter que des effets tels que des malformations des organes génitaux masculins et éventuellement des troubles de déficit de l'attention et d'hyperactivité (TDAH) ont également été observés chez les petits-enfants de femmes sous prescription de DES. (11)

d. Le chlordécone

Utilisée de 1973 à 1993, le chlordécone est un insecticide organochloré permettant de lutter contre un parasite attaquant les bananeraies aux Antilles françaises.

Malgré de nombreux signaux d'alarmes quant à l'effet toxique de cet insecticide ce n'est qu'à partir de 1999 que les autorités françaises et la population ont pris conscience de l'ampleur de la pollution des milieux environnementaux par le chlordécone. (12)

Pour ce qui est de la toxicité et les effets nocifs de l'exposition au chlordécone pour l'homme, ceux-ci ont été révélés en 1975 à la suite d'un épisode d'intoxication impliquant des travailleurs d'une usine de chlordécone dans la ville industrielle de Hopewell, aux États-Unis. (13) Les travailleurs masculins ont montré des signes de toxicité prolongée impliquant le système nerveux central (principalement des tremblements intentionnels appendiculaires et une ataxie) ainsi que des effets reprotoxiques causant une diminution de la production de spermatozoïdes et de leur motilités.(13) Ces symptômes et signes cliniques ont été regroupés sous le terme de syndrome d'agitation de Kepone « kepone shake ».(12)

Cependant, il n'y a aucune publication ou rapport témoignant de la présence du syndrome de kepone shake aux Antilles française, ce qui pourrait s'expliquer par le fait que les travailleurs étaient exposés à un seuil inférieur au seuil toxique.

Par ailleurs, de nombreuses études épidémiologiques ont été initiées aux Antilles françaises pour déterminer l'exposition au chlordécone et ses conséquences sanitaires pour la population. (12)

Malgré l'émergence récente de ces substances, il a été constaté que les effets des PE font l'objet de critiques et de dénonciations depuis plusieurs années. Suspectés d'avoir des effets nocifs sur la santé depuis maintenant une cinquantaine d'années, de nombreuses questions se posent sur ces substances, notamment la question de savoir ce qu'est exactement un PE.

B. Qu'est-ce qu'un perturbateur endocrinien ?

Depuis l'apparition du terme de PE dans les années 90, aujourd'hui encore la définition de ce dernier fait l'objet de nombreux débats au niveau international. Au fil des années de nombreuses définitions ont été proposées par différents organismes.

Une première définition est proposée en 1996 par la Commission européenne, l'Organisation pour la coopération et le développement économiques (OCDE), l'organisation mondiale de la santé et l'industrie chimique européenne qui le définissent comme : « substance étrangère à l'organisme qui produit des effets délétères sur un organisme vivant ou sa descendance à la suite de changements d'une modification hormonale ». (8)

En complément de cette première définition globale, plusieurs autres définitions ont été proposées. Cependant, la définition proposée par le Programme international sur la sécurité chimique (IPCS) en 2002 est la plus communément admise et a engendré un consensus international : « Un perturbateur endocrinien (PE) désigne une substance ou un mélange qui altère les fonctions du système endocrinien et de ce fait induit des effets néfastes dans un organisme intact, chez sa progéniture ou au sein de (sous)-populations ». (14)

En ce qui concerne les Etats-Unis, l'Agence de Protection Environnementale Américaine (US EPA) a sa propre définition d'un PE. En effet, un PE est « un agent exogène qui interfère avec la production, la libération, le transport, le métabolisme, la liaison, l'action ou l'élimination des ligands naturels responsables du maintien de l'homéostasie et de la régulation du développement de l'organisme ». (15)

Comme nous pouvons le voir, la définition d'un PE se traduit par un manque de consensus international puisque les états n'arrivent pas à se mettre d'accord sur une définition commune et officielle.

Cela pourrait expliquer l'existence de certaines incertitudes autour des PE. Même si aujourd'hui les organismes se sont mis d'accord sur la définition de l'OMS proposée en 2002, celle-ci ne convainc pas tous les états et des divergences agitent souvent les différents acteurs du débat sur la « perturbation endocrinienne ».

C. Le système endocrinien

Afin de mieux comprendre le fonctionnement des PE et la problématique autour de ces derniers, il est nécessaire de comprendre le fonctionnement du système endocrinien et des hormones.

Ainsi, cette partie expliquera de manière concise le fonctionnement du système endocrinien et les caractéristiques de base de ce dernier.

a. Qu'est-ce que le système endocrinien ?

Le système endocrinien, est l'un des deux systèmes de régulation de l'organisme. Il désigne un réseau dense et complexe de communications entre différents tissus grâce à des glandes endocrines (figure 1) réparties au travers de l'organisme (thyroïde, ovaires, testicules, hypophyse, pancréas, etc.).

Ces glandes vont quant à eux sécréter des hormones (insuline, œstrogène, testostérone...) qui vont être libérées dans le sang et auront un rôle de « messagers chimiques » entre les différents organes du corps. Ces hormones sont d'une grande importance puisque ces derniers permettent de réguler de nombreuses fonctions essentielles de l'organismes telles que : la croissance, la reproduction, le métabolisme, le développement cérébrale et sexuel, l'homéostasie, etc. (16)

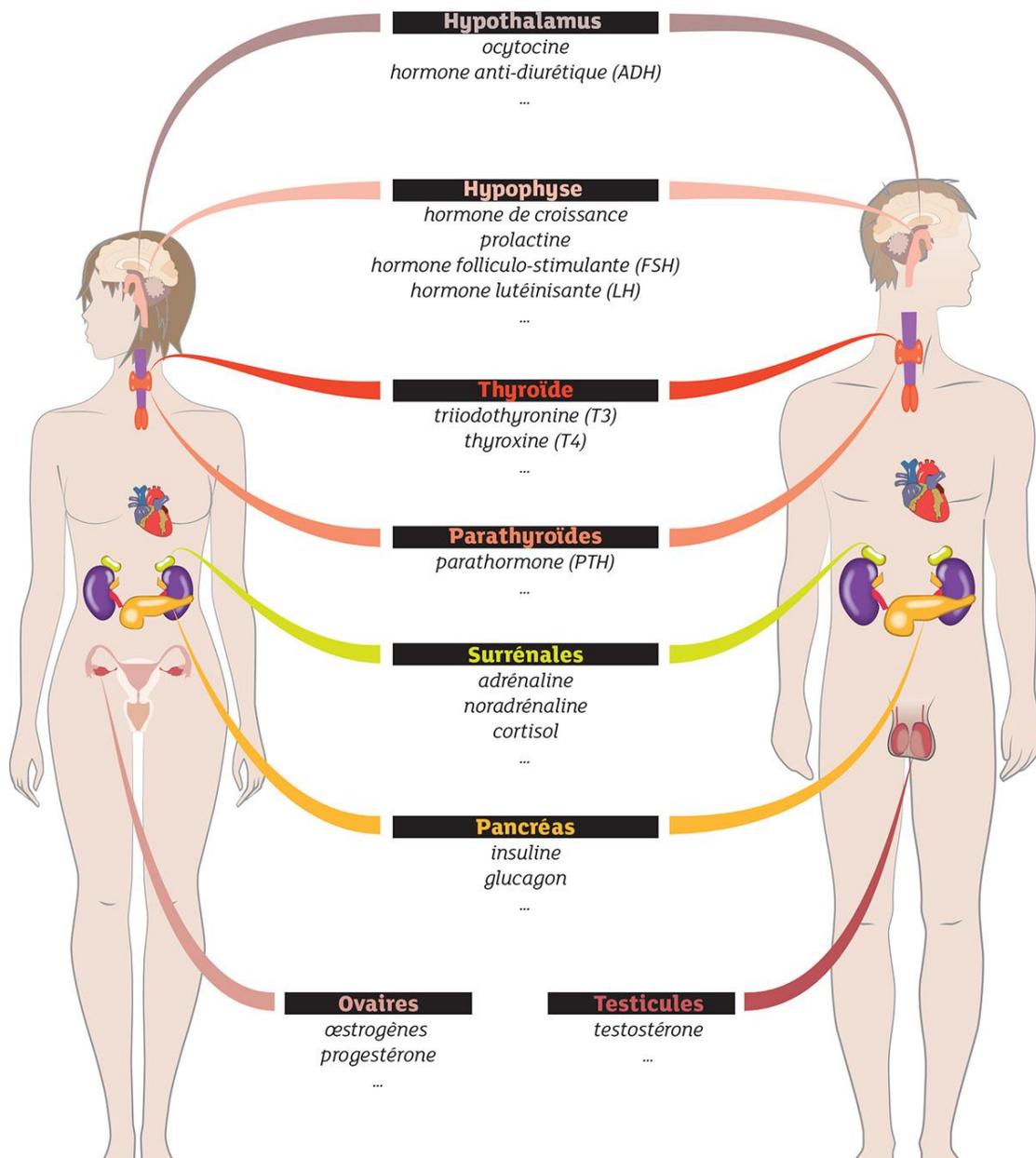


Figure 1 : Les glandes endocrines et leurs hormones [14]

Le tableau 1 ci-dessous a été réalisé afin d'avoir une idée sur les différentes glandes endocriniennes, les hormones qu'elles produisent et leurs fonctions dans l'organisme.
 (17)(18)

Tableau 1 : Fonctions et sites de fabrication des hormones (17,18)

Glande / Organe où est fabriquée l'hormone	Hormones sécrétés	Fonction de l'hormone
Hypothalamus	Ocytocine	Stimule les contractions de l'utérus et des glandes mammaires
	ADH (hormone antidiurétique)	Stimule la résorption d'eau par les reins
	GnRH (gonadostimuline)	Stimule la sécrétion de LH et FSH
Hypophyse	LH (hormone lutéinisante)	Stimule la production d'hormones sexuelles et déclenche l'ovulation chez les femmes
	FSH (hormone folliculo-stimulante)	Stimule la sécrétion d'œstrogène et provoque la maturation du follicule et des spermatozoïdes
	TSH	Stimule la production et la sécrétion d'hormones thyroïdiennes
	ACTH	Stimule la production de cortisol
	GH	Stimule la croissance et les fonctions métaboliques
Glande pinéale	Mélatonine	Libère de la mélatonine pendant la nuit pour aider à dormir
Thyroïde	Triiodothyronine (T3) et Thyroxine (T4)	Intervient dans la croissance et le métabolisme
Parathyroïde	Parathormone	Régule le taux de calcium dans le sang
Glandes surrénales	Adrénaline et noradrénaline	Intervient dans la gestion du stress, permet la dilatation des vaisseaux sanguins et l'augmentation de la pression sanguine, et augmente le taux de glucose sanguin
	Cortisol	Régule la pression artérielle, aide à répondre au stress et régule la glycémie
Pancréas	Glucagon	Augmente le taux de sucre dans le sang
	Insuline	Abaisse le taux de sucre dans le sang ;
Ovaires	Œstrogène	Prépare l'utérus à une éventuelle grossesse et affecte le développement des caractères sexuels secondaires
	Progestérone	Stimule la muqueuse de l'utérus pour la fécondation ; prépare les seins à la production de lait
Testicules	Testostérone	Maintien de la spermatogénèse et développement caractères sexuels secondaires

En conclusion, le système endocrinien utilise différentes hormones afin de coordonner et de réguler de nombreuses fonctions essentielles de l'organisme. Par conséquent, cela signifie que la moindre altération du système endocrinien peut perturber l'équilibre de l'organisme ce qui occasionne par la suite des changements au niveau des fonctions essentielles telles que le développement, la croissance, la reproduction, le comportement et le métabolisme.

2. Mécanisme d'action des PE

Les PE sont définis par leur mécanisme d'action, ainsi ces derniers peuvent interférer sur le système endocrinien de façon direct et indirect. Les trois principales actions sont les suivantes :

- Directement

Effet agoniste ou mimétique

En imitant l'action d'une hormone naturelle et provoquant des réactions inopportunes de l'organisme. Le terme d'effet agoniste ou mimétique est alors utilisé. (8,16)

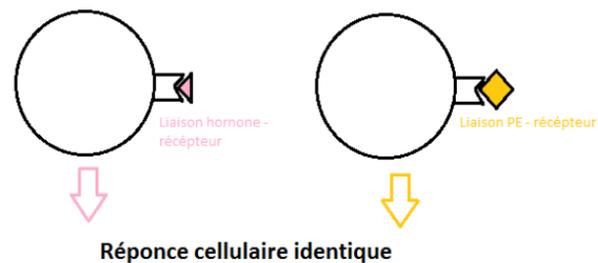


Figure 2 : Effet agoniste des PE (8)

Effet antagoniste

En se liant au récepteur de l'hormone ce qui empêche l'hormone de se fixer sur son récepteur au niveau de la cellule cible et par conséquent d'agir sur la cellule cible. Nous parlons alors d'effet antagoniste. (8,16)

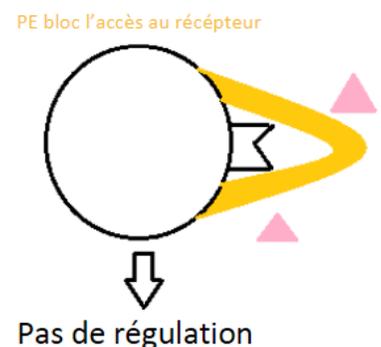


Figure 3 : effet antagoniste des PE (8)

- Indirectement

Effet de blocage

En gênant ou bloquant la production, le transport, l'élimination ou la régulation d'une hormone ou de son récepteur, ce qui modifie le signal hormonal et affecte la biodisponibilité des hormones. Les termes d'effet de gêne ou de blocage sont alors utilisés. (8,16)

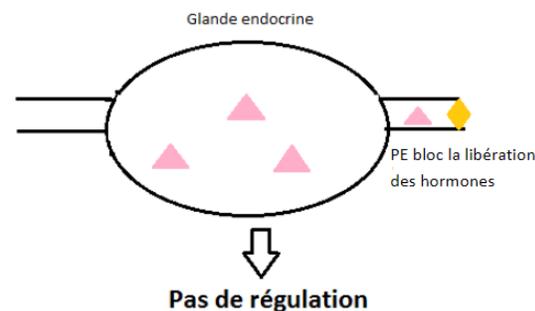


Figure 4 : Effet de blocage des PE (8)

Nous pouvons donc remarquer que les PE n'ont pas d'effets toxiques directs sur l'organisme mais vont plutôt induire une modification et un dérèglement sur le système hormonal. De ce fait, c'est cette modification qui peut éventuellement engendrer un effet nocif sur l'organisme.

Les PE agissent sur le système hormonal de différentes manières, leurs mécanismes d'action restent complexes et encore mal connus. Cependant, trois mécanismes sont souvent rapportés, soit directement en ayant un effet agoniste ou antagoniste sur les récepteurs hormonaux, c'est-à-dire en interagissant avec les récepteurs cellulaires soit en imitant l'action de l'hormone naturelle ou au contraire en bloquant l'action de celle-ci. Ou bien, les PE peuvent agir de manière indirecte, et cela en modifiant la production, le transport, ainsi que l'élimination de l'hormone même.

3. Perturbateurs endocriniens et santé humaine

A. Sources et voies d'exposition en milieu professionnel

a. Sources d'exposition

En milieu professionnel, les travailleurs peuvent être exposés à des PE en fonction de l'activité de leur entreprise et de leur travail. De nombreuses sources d'exposition à

certaines substances contenant des PE peuvent être présentes et cela à des fréquences et des concentrations plus importantes à ceux connus pour la population générale.

Un grand nombre de secteurs professionnels sont concernés par l'exposition au PE, et cela que ça soit au niveau de la production ou de l'utilisation : industrie chimique et plasturgie, agriculture (pesticides), industries pharmaceutiques (production d'hormones), etc.

Ainsi, les salariés peuvent être exposés à des produits ayant des effets de PE :

- Lors des procédés de fabrication ou d'utilisation des matières premières dans la plasturgie tels que les plastifiants ou l'industrie chimique tels que les solvants
- Lors l'utilisation ou la fabrication de nombreux produits dans différentes industries tels que les colles, les vernis, les peintures, les essences, les pesticides, les détergents, les produits pharmaceutiques et cosmétique, les emballages...
- Lors de certains procédés et de la manipulation de produits dangereux tels que : le nettoyage de tuyauteries, du démantèlement d'anciens appareils électriques, lors de l'épandage routiers, et la manipulation de pesticides en agriculture... (16)

Du fait des concentrations plus élevées que la population générale, la question des PE est essentielle et doit être prise en compte en milieu professionnel.

Ainsi, parmi les substances PE suspectées et les secteurs d'activité où elles peuvent être présentes, on peut citer à l'aide du tableau 2 les substances suivantes.

Tableau 2 : Exemples de substances à effet PE, leurs sources potentielles et secteurs d'activité
(19)

Substances à effet PE	Secteur d'activité	Sources potentielles
Bisphénols A et S (BPA et BPS)	Commerce et grande distribution, plasturgie	Tickets de caisse, plastifiants
Phtalates	Fabrication et transformation de matériaux plastiques, cosmétique	Plastifiants
Alkylphénols, parabènes, filtres UV	Cosmétique, parfumerie, coiffure, esthétique	Produits cosmétiques (parfums, maquillage)
Composés perfluorés (PFOA) Retardateurs de flammes (PBDE)	Fabrication ou recyclage de matériels électroniques, du textile et de l'ameublement, industrie des plastiques et industrie chimique, traitement des déchets	Mousse pour les mobiliers, tapis, équipements électroniques
Produits phytosanitaires (pyréthrinoides de synthèse)	Agriculture, entretien des espaces verts	Insecticides
Biocides	Fabrication, formulation ou utilisation de produits contenant des conservateurs biocides ou à usage biocide	Biocides
Métaux lourds, polychlorobiphényles (PCBs), dioxines	Traitement, élimination et recyclage des déchets	Transformateurs électriques
Hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP)	Cokerie, fonderie, épandage routier, nettoyage des fours et tuyauteries	Produits d'épandage, produits de nettoyage

En 2015, une liste de substances a été établie par la commission européenne, comprenant les substances « PE avérées » ou « PE suspectées », et rassemblant environ 200 PE avérées et 125 PE suspectés. (19)

Cependant ce n'est pas la seule liste existante puisqu'en 2016, le Secrétariat international des produits chimiques (chemsec) a créé une liste appelée Substitute it Now (SIN) rassemblant une centaine de substances ayant des propriétés de PE, ainsi que d'autres propriétés, mais seulement 32 d'entre elles ont été ajoutées sur la seule base de leur mode d'action de PE. (20)

b. Voies d'exposition

Tout comme pour la population générale, les travailleurs sont exposés aux PE :

- Par inhalation : fumée, vapeurs, produits chimiques
- Par ingestion : en cas d'inattention ou par manque d'hygiène si la personne met ses mains ou un objet contaminé dans sa bouche
- Par voie cutanée : si le produit se retrouve sur la peau (19)

B. Niveaux d'exposition aux perturbateurs endocriniens des populations en environnement général et professionnel

Que ça soit en environnement général ou professionnel, la population est quotidiennement exposée aux PE à des doses plus ou moins élevées.

a. Environnement général

En ce qui concerne la population générale, les PE sont retrouvés dans de nombreux produits du quotidien. Néanmoins, le manque de connaissances et d'études autour de ces substances ne permet pas de quantifier l'exposition à ces derniers et par conséquent de connaître les niveaux d'exposition.

Par ailleurs, certaines substances telles que le bisphénol, les phtalates, les parabènes, les pesticides et les dioxines, suspectées de causer certains cancers hormono-dépendants ou de perturber le système reproducteur sont pris en compte davantage.

Des études de biosurveillance nationales dont l'étude longitudinal française depuis l'enfance (ELFE) et l'étude de l'alimentation totale (EAT), ainsi que des études européennes telle que la Human Bio Monitoring for European Union (HBM4EU) ont permis d'apporter plus d'informations quant aux expositions des individus en population général aux PE. Ces études se concentrent sur la présence de biomarqueurs

d'imprégnation aux pesticides, aux polybromés, aux dioxines, et aux PCB mais aussi aux phtalates, et au bisphénol A au sein de la population générale. (21)

L'étude EAT menée par l'ANSES a collecté plus de 20 000 produits alimentaires et a pu analyser 445 substances dont certains PE tels que les dioxines et les PCB.

Cette étude a ainsi permis de juger certaines substances comme préoccupantes, dont certaines soupçonnées d'avoir des effets de perturbation endocrinienne (dioxines, furanes et polychlorobiphényles). (21)

De plus la cohorte ELFE, s'est quant à elle concentrée sur des nouveaux nés suivis pendant 20 ans, ainsi que des femmes enceintes. Les résultats ont démontré que 74% des femmes enceintes de l'échantillon sont imprégnées par du bisphénol A, 100 % par des phtalates et 100 % par des pesticides telles les pyréthriinoïdes. Selon Santé publique France, les résultats de l'étude confirment, « les sources d'exposition connues aux polluants mesurées : consommations alimentaires et de tabac, utilisation de produits d'hygiène et cosmétiques, utilisation domestique de pesticides, etc. ». (21)

b. Environnement professionnel

En milieu professionnel, les PE peuvent être présent à des fréquences et des niveaux d'exposition plus élevés que dans la population générale. Ceci pourrait s'expliquer par l'utilisation ou la fabrication de produits contenant des PE ou à la présence de sous-produits émis par certains procédés. (1,16)

Cette différence d'exposition, a mené à de nouvelles études et enquêtes en milieu professionnel, c'est le cas de l'enquête Summer représentant l'enquête de surveillance médicale des expositions des salariés aux risques professionnels, a été actualisé, et les substances PE y ont été incluses.

Pour conclure, que ce soit en environnement général ou professionnel, les niveaux d'expositions ne sont pas clairement définis. Il y a certes des études permettant de savoir qu'il y a bien une exposition à ces PE, mais la quantification, n'est pour le moment pas encore réalisée.

Des travaux supplémentaires permettant d'identifier des valeurs d'imprégnation pouvant être associées à des effets sanitaires doivent donc être conduit.

C. Relation entre exposition professionnelle aux PE et effets sur la santé des travailleurs

Contrairement à la population générale sur laquelle de nombreuses études sur les conséquences d'une exposition aux PE ont été réalisées, très peu sont disponibles en ce qui concerne le milieu du travail, et ce malgré une forte exposition à ces substances.(1,2)

Cette problématique pourrait s'expliquer par une difficulté à évaluer le danger lié à l'exposition aux PE. Cette difficulté est quant à elle liée à la complexité du mécanisme d'action de ces PE, aux manques de connaissance de ces substances, aux spécificités des PE mais aussi aux repérages de ces derniers.

a. Difficultés méthodologiques à évaluer l'exposition aux PE et leurs impacts sur la santé

En milieu professionnel, le manque d'études épidémiologiques sur les PE est probablement dû aux caractéristiques atypiques de ces substances qui engendrent des difficultés méthodologiques, et qui permet d'expliquer l'existence de certaines controverses autour des PE :

- **Effets à faible dose et effets paradoxaux**

Durant plusieurs années la toxicologie se basait sur le paradigme de Paracelse qui dit que « seul la dose fait le poison », c'est de là que la relation entre l'effet et la dose a été émise. Ainsi, cette relation se traduirait par une linéarité entre l'effet et la dose, c'est-à-dire qu'une faible dose ne provoquerait pas d'effet, mais lorsque la dose augmente l'effet toxique apparaît et augmente avec la dose. Il est donc question dans ce cas, d'effet à seuil. (22)

En outre, ce paradigme est remis en question et se voit fortement contesté avec l'apparition de nouvelles substances dont les PE, et cela par divers arguments.

Le premier argument est ce qu'on appelle l'effet à faible dose, dans ce cas une exposition à un PE à une faible dose, voir par une simple présence, pourrait engendrer un effet sur l'organisme. C'est la logique du tout ou rien qu'on pourrait comparer au système d'une serrure et de sa clé, la seule présence d'un PE suffirait à provoquer une perturbation. (22)

De nombreuses études ont permis de prouver ce phénomène d'effet sans seuil, c'est le cas d'A. Soto qui a exposé des rongeurs à de très faibles doses de BPA, inférieures à la DJA et a obtenues des effets ou aussi de F.Vom Saal et de C.Gupta qui ont eux aussi montré des effets à des doses inférieures à la DJA. (22)

Le second argument concerne quant à lui les effets paradoxaux puisque des toxicologues ont remarqué que certaines molécules chimiques suivent au contraire des courbes inversées. A l'inverse de la relation dose-réponse monotone de Paracelse, on observe une relation dose-réponse non monotone pour les PE comme nous pouvons le voir dans la figure 5 ci-dessous, c'est-à-dire que les effets étaient plus importants à faibles doses qu'à fortes doses voire une absence d'effet à une forte exposition. (23)

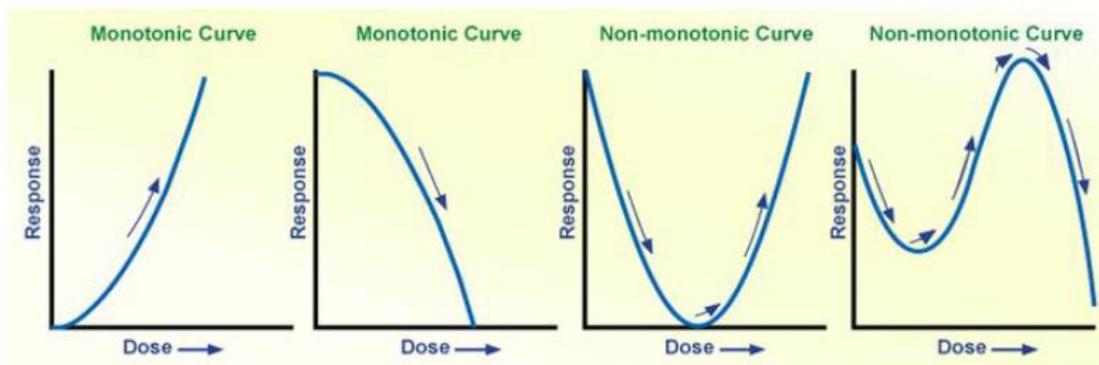


Figure 5 : Courbes doses réponses monotones et non monotone (24)

- **Effets fenêtre**

En plus des effets à faible dose et des effets paradoxaux, les PE peuvent avoir des effets selon les périodes de la vie, c'est ce qu'on appelle l'effet fenêtre.

Cet effet a été démontré par le drame de la thalidomide, médicament prescrit comme sédatif et anti-nauséeux pour les femmes enceintes et retiré du marché en 1961. Suite à la prise de ce médicament, les enfants dont la mère avait pris ce médicament entre la 5^{ème} et la 8^{ème} semaine de grossesse, souffraient d'anomalies congénitales graves. Cependant, le médicament n'avait pas eu d'effet sur les mères et sur les enfants dont les mères avaient pris le médicament au cours de la fenêtre temporelle où se forment les membres. (22)

Ainsi, la sensibilité aux PE varie donc selon certaines périodes de la vie, notamment lors de la période du développement foeto-embryonnaire comme observé dans la figure 6 qui suit et de la petite enfance où la sensibilité est accrue à certaines de ces substances. A cela s'ajoute la période de la puberté provoquant un dérèglement hormonal et qui augmente la sensibilité aux PE. (4)

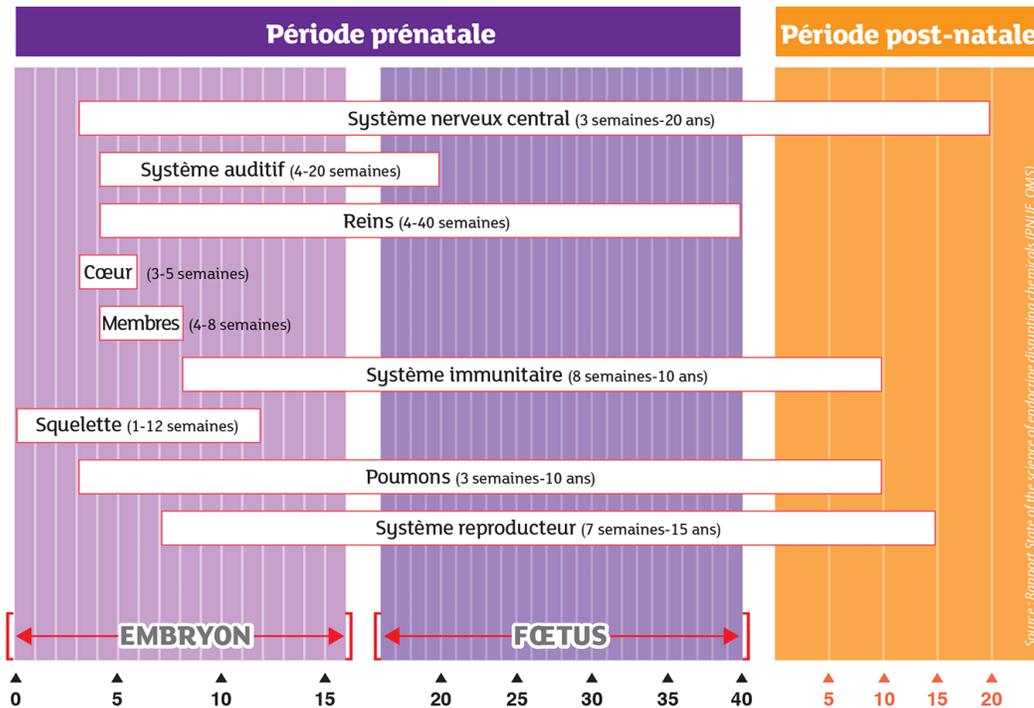


Figure 6 : Périodes de vulnérabilité aux perturbateurs endocriniens des principaux organes et systèmes (16)

- **Effets cocktails (mélanges de PE)**

En plus des éléments précédents, un point essentiel doit être pris en compte concernant l'exposition de l'individu aux mélanges de substances chimiques et la compréhension de leurs interactions au niveau de l'organisme.

Comme vu précédemment, les PE étant retrouvés en grand nombre, il est logique que les personnes soient exposées à de multiples substances dans un même instant, ce phénomène de multi-exposition étant malheureusement difficilement appréhendé compte tenu de la complexité du système endocrinien et du manque de recul face aux PE.

En effet, en sachant qu'une seule molécule peut réagir différemment (agoniste, antagoniste, blocage...) le fait d'avoir de multiples molécules réagissant chacune

différemment va accentuer le problème et les substances vont donc interagir entre eux, soit par une action d'addition, de synergie de potentialisation ou d'antagonisme (22)

b. Effets potentiels sur la santé des travailleurs

Alors que les effets ont été pour la majorité d'entre eux observé chez l'animal, un lien causal entre l'exposition aux PE et la survenue d'anomalie chez les Hommes peut exister. Les différents effets sur la santé humaines retrouvés sont les suivants :

- Des anomalies au niveau du système reproducteur femelle (endométriose, insuffisance ovarienne primaire, puberté précoce, syndrome des ovaires polykystiques, stérilité...) (25)
- Des anomalies au niveau du système reproducteur mâle (malformation congénitale de l'appareil urogénital, baisse de la qualité du sperme, baisse de la testostérone, altération de la fertilité) (26)
- Des cancers hormono-dépendants (tumeur et cancer du sein, des testicules et de la prostate) (27)
- Des effets sur la croissance et le développement (fertilité, puberté précoce) ainsi que le comportement (féminisation)
- Des effets sur le système nerveux (effets sur le comportement, l'apprentissage, la mémoire, l'attention, la fonction sensorielle et développement neurologique)(26)
- Des effets sur le métabolisme (obésité, diabète de type 2) (28,29)

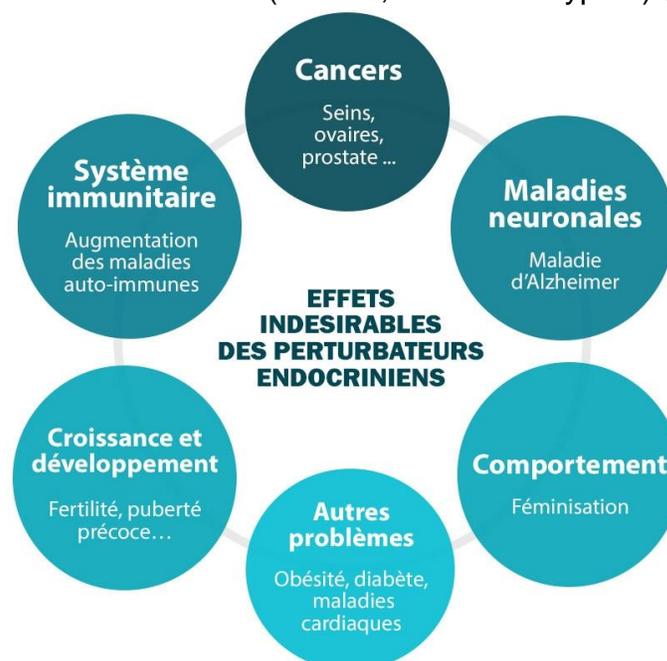


Figure 7 : Conséquences des PE sur la santé humaine (source : SPF)

Cependant, contrairement à la population générale ou de nombreuses études ont pu prouver que certaines substances PE avérés ou suspectés sont capable de provoquer l'apparition de cancers hormono-dépendants et d'anomalies au niveau du système reproducteur, en population professionnelle peu de publications ont été réalisées et ont pu prouver des effets potentiels des PE chez les travailleurs ayant été exposés. (1,2)

En outre, malgré le manque d'études sur les conséquences des PE pour la santé des travailleurs exposés, il en existe quelques-unes qui se sont concentrées sur le lien entre l'exposition professionnelle au PE et les effets sur la santé de ces derniers.

A titre d'exemple, une étude canadienne a évalué la relation entre le risque de cancer du sein et les professions exposés à des PE, et celle-ci a démontré que dans tous les secteurs (agriculture, fabrication de plastique automobiles...) où les femmes occupaient des emplois potentiellement fortement exposés aux PE avaient un risque assez élevé de cancer du sein. (30)

De plus des études sur les pesticides perturbateurs endocriniens (PPE) telle que celle de Lerro et al., a démontré un risque accru de cancers hormonodépendants dont le cancer du sein liés à une exposition professionnelle à des insecticides organophosphorés. (31)

Néanmoins, il est important de savoir que même si ces études appuient les hypothèses liant le risque de cancer du sein à l'exposition aux PE en milieu professionnelle, ces dernières sont sujet de discussion puisqu'ils ont un certain nombre de limites et de nombreux biais.

La problématique autour des PE semble avoir moins d'importance et est moins présente en milieu professionnel. Cette absence pourrait s'expliquer par la complexité de ces substances et le manque d'informations considérable en lien avec leur présence en milieu de travail. Cependant il est nécessaire d'y porter plus d'importance et d'inclure cette problématique au sein des industries ou les travailleurs pourraient y être exposés.

D. Réglementation et classification des PE

Le cadre réglementaire des PE est très complexe, et il n'existe pas encore de réglementation spécifique aux PE. Ainsi, l'encadrement de ces substances relève de différentes réglementations européennes dont :

- Le règlement REACH (Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemical)
- Le règlement CLP (Classification, Labelling, Packaging)
- Les règlements sur les produits phytopharmaceutiques et biocides (16, 21)

a. Le règlement REACH

Le règlement (CE) N° 1907/2006 du 18 décembre 2006, concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH), s'applique dans tous les états membres de l'UE. Ayant pour but d'éviter la commercialisation de produits chimiques sans une évaluation préalable de leurs dangers, ce règlement prévoit que les substances possédant des effets PE, et considérées comme « extrêmement préoccupantes » aient un système d'autorisation et de restriction particulier.

Ces PE sont donc au même titre que les cancérigènes, mutagènes, reprotoxiques (CMR), et les substances persistantes et bioaccumulables, considérés comme extrêmement préoccupantes. (16, 21)

b. Le règlement CLP / Classification

Ce règlement a quant à lui pour objectif de communiquer clairement les dangers présents par certaines substances, aux travailleurs comme aux consommateurs. Et cela à travers un étiquetage et une classification des produits. (16, 21)

La classification des PE est elle aussi encore assez floue, puisqu'encore aujourd'hui, cette classification des dangers ne comprend pas d'éléments d'information spécifiques ni de critères liés aux PE. Ainsi, aucun pictogramme, notion de danger ou classification n'est indiqué sur les produits contenant des PE ou des mélanges de PE. (43)

c. Règlement sur les produits phytopharmaceutiques et biocides

Le règlement (CE) n°1107/2009 du 21 octobre 2009 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques et le règlement n° 528/2012 du 22 mai 2012 concernant la mise sur le marché et l'utilisation des produits biocides, sont pour le moment les seuls à prévoir explicitement l'exclusion des substances présentant des effets PE. (16, 21)

Pour conclure, la réglementation spécifique aux PE est encore inexistante à ce jour tant au niveau national qu'europpéen. Dans ce sens, il serait primordial d'harmoniser les réglementations et de trancher sur une définition commune des PE, afin d'avoir une réglementation spécifique à ces substances.

4. Problématiques des mélanges de perturbateurs endocriniens en milieu professionnel

Malheureusement, à moins d'être dans des conditions de laboratoires, c'est-à-dire des conditions d'exposition contrôlée, les individus en population générale et notamment en population professionnelle sont exposés quotidiennement à une multitude de PE, à des doses plus ou moins fortes, ce phénomène étant connu sous le nom de multi ou poly-exposition.

A. Danger des mélanges pour la santé des travailleurs

Les combinaisons de certains PE sont capables de produire des effets néfastes, même si ces PE sont à priori inoffensifs individuellement et à de faibles doses. Ainsi, les interactions de ces PE peuvent avoir différents effets sur l'organisme : additifs, antagonistes ou synergiques, aboutissant à des problèmes physiologiques et métaboliques comme vu précédemment.

a. Additivité

- Addition des réponses

Dans ce cas, les effets de chaque substance s'additionnent et a pour somme l'effet final du mélange. Ainsi, un mélange de substances en dessous de la dose sans effets et n'ayant pas d'effets observés n'aura pas d'effets sur l'organisme. Cependant, les PE

pouvant avoir des effets même à très faible dose, ce modèle d'addition des réponses reste encore à étudier et s'applique lorsque les substances ont des voies d'actions différentes. (22)

- **Addition des concentrations**

Aussi, en plus de l'addition des réponses, une addition des concentrations est possible. Dans cet autre cas, l'effet du mélange est la somme des concentrations des composés retrouvés dans le mélange ($1 + 1 = 2$). Ainsi, même si tous les composés ont des concentrations inférieures à la concentration sans effets observés, le mélange peut avoir un effet sur l'organisme. Ce modèle s'appliquerait quant à lui aux mélanges de PE ayant des mécanismes d'action identiques. (22)

Cette addition des concentrations a été constatée dans de nombreuses études, telle qu'une étude exposant des rats à un mélange de 5 phtalates (32) et dans une autre dans laquelle des rats mâles sont exposés à un mélange de génistéine, un phyto-œstrogène et de vinclosine à de très faibles doses (33). Ces dernières ont démontré ce modèle d'addition des concentrations, puisque l'exposition aux produits séparément et à faible dose n'induisait aucun effet notable sur l'appareil reproducteur et la fertilité des rats, tandis qu'en mélange des anomalies et des effets ont été observés. (32, 33)

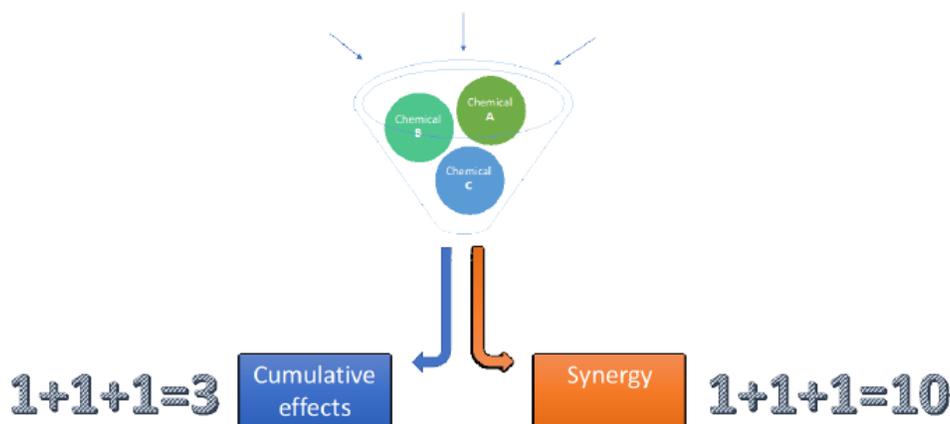


Figure 8: exemple de l'effet cocktail : additivité et synergie des PE (source : ecoconso)

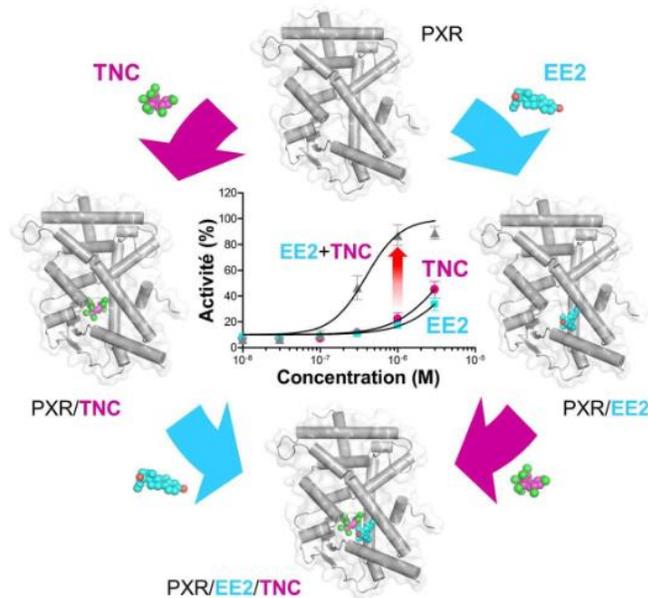
b. Supra-additivité : Synergie

En plus de l'additivité un effet synergique, qui quant à lui explique que l'administration de multiples produits à des doses sans effets peut provoquer un effet significatif. En effet, contrairement à une simple addition des effets ou des concentrations, un effet synergique

va quant à lui faciliter l'action d'une molécule par une autre, une augmentation de la toxicité d'une substance par une autre substance ayant peu ou pas d'effet peut donc être observé ($0+1 = 3$). (22)

Ce phénomène a été observé dans une étude publiée par V.Delfosse et al., où il a été démontré que certains œstrogènes comme l'éthinylestradiol et des pesticides organochlorés, qui sont très faiblement actifs individuellement, ont la particularité de se fixer de façon simultanée à un même récepteur au niveau du noyau des cellules et d'activer celui-ci de façon synergique. (34)

Les analyses ont donc démontré que la fixation du premier composé favorise la liaison du second, et cette interaction a induit à un effet toxique tandis que les composés n'induisaient pas d'effets individuellement. (34,35)



Cette même étude de V. Delfosse, publiée dans la revue nature communication s'est intéressée à deux PE : L'éthinylestradiol (EE2) et un organochloré, le trans-nanochlor (TNC). Comme on peut le voir dans la figure ci-dessus, individuellement, ces deux composés se lient au récepteur des xénobiotiques (PXR) uniquement à forte dose et activent ce dernier faiblement. En outre, lorsque ces composés sont utilisés en mélange, ils créent ce qu'on appelle un « ligand supramoléculaire » et augmente l'affinité au

récepteur PXR, ce qui par conséquent induit un effet toxique et cela même à des doses auxquelles individuellement les composés étaient inactifs. (34)

c. Supra-additivité: potentialisation

Lors d'une potentialisation, on observe une réponse supérieure à la somme des réponses des substances individuelles comme vu lors d'une simple additivité. Dans ce cas, au moins une substance du mélange n'a pas d'effet toxique, mais lorsqu'une autre substance toxique est ajoutée à celle-ci, on observe une augmentation de la toxicité de ces dernières ($2+1=5$). (36)

d. Antagonisme ou infra-additivité

En plus de l'additivité, un phénomène d'infra-additivité peut être observé dans des mélanges de PE. Des effets infra-additifs peuvent être observés lorsqu'une substance réduit la toxicité d'une autre substance. Lors de cette interaction avantageuse, la toxicité du mélange est moins élevée que la somme des réponses ou des doses des substances du mélange prises individuellement ($1+3 = 2$). (36)

Etant exposés à une multitude de PE, la santé des travailleurs pourrait être mise en dangers sur le long terme. En interaction avec un autre PE, ces substances peuvent avoir une action différente de leur action initiale. Il est ainsi nécessaire pour l'employeur de mettre en œuvre un principe de précaution afin d'éviter de mettre en danger la santé de ses employés exposés à ces mélanges.

Les PE sont retrouvés dans de nombreux produits chimiques utilisés dans les industries tels que solvants, peintures, colles, plastifiants, pesticides, produits de nettoyage, produits cosmétiques...etc. Par conséquent les travailleurs se retrouvent exposés quotidiennement à une multitude de PE qui sont la plupart du temps sous forme de mélanges. Ces substances pouvant être responsables de nombreux effets sur la santé (cancer, effets sur la reproduction, maladies métaboliques...) représentent un réel risque pour la santé des travailleurs, d'autant plus qu'ils sont exposés à des mélanges et à de plus ou moins fortes doses.

Il est primordial de se préoccuper de ces substances, d'en évaluer leur exposition et leurs risques et de les traiter en fonction des risques qu'ils engendrent, qu'ils soient isolés ou en mélange. Le principe de précaution au même titre des substances CMR, est ainsi privilégié afin de prévenir l'exposition des salariés et de préserver la santé de ces derniers.

Le manque d'informations sur les mécanismes de ces derniers et sur les effets qu'ils peuvent potentiellement provoquer, freine leur prise en charge au sein des entreprises. Néanmoins, malgré ces limites une évolution de l'évaluation de l'exposition à ces substances est observée. De ce fait, de nombreux outils sont mis en place afin de permettre une meilleure appréhension de l'exposition à ces PE en milieu professionnel.

Ainsi, la partie qui suit essaiera de mettre en évidence les outils existant à ce jour tout en exposant les limites de ces derniers.

II. Outils utilisés en milieu professionnel afin d'appréhender l'exposition aux mélanges de PE

Jusqu'à aujourd'hui, aucune réglementation applicable en tant que telle n'existe pour les PE, s'expliquant notamment par l'absence de définition réglementaire commune et officielle à l'ensemble de la législation européenne.(37)

De ce fait l'identification de ces derniers reste très complexe et a pour conséquence une difficulté à évaluer l'exposition aux PE et aux mélanges de PE ce qui au final complique la prévention en milieu professionnel et par conséquent une exposition constante des travailleurs.

Cependant, certains projets et outils commencent à s'intéresser à l'exposition aux mélanges de produits ayant un effet PE, même si les outils mis en place de nos jours évaluent pour la plupart l'exposition aux PE séparément.

Nous allons donc voir dans un premiers temps les outils utilisés afin d'appréhender l'exposition aux PE individuellement, puis dans un second les récents outils mis en place afin d'appréhender l'exposition aux mélanges de PE.

1. Outils utilisés en milieu professionnel dédiés aux PE individuelles

A. Réglementation sur les Perturbateurs endocriniens

a. En Europe

Il n'existe pas à ce jour de réglementation spécifique applicable en tant que telle aux PE. Ceci est dû à l'absence de définition réglementaire commune et officielle à l'ensemble de la législation européenne. Cependant, la notion de perturbation endocrinienne a progressivement été intégrée par la Commission européenne dans l'ensemble de la réglementation européenne pertinente.

En outre, la réglementation des PE s'appuie sur de nombreux textes, tels que :

- Le règlement REACH : (CE) N° 1907/2006 du 18 décembre 2006, concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH). Ce règlement concerne les substances chimiques produites ou importées, existantes ou nouvelles et un volume donné et a pour objectif de éviter que les produits chimiques soient commercialisés sans que leurs dangers éventuels aient été évalués. (37)

Un système d'autorisation et de restriction est mis en place par REACH pour les substances considérées comme « extrêmement préoccupantes » tels que :

- o Les substances cancérigènes, mutagènes et reprotoxiques (CMR) de catégorie 1 et 2
 - o Les substances persistantes, bioaccumulables et toxiques (PBT) ou très persistantes et très bioaccumulables (vPvB)
 - o Les substances au cas par cas qui suscitent un niveau de préoccupation équivalent à celui suscité par l'utilisation de substances CMR ou PBT/vPvB, tels que les PE (38)
- Le règlement (CE) n°1107/2009 du 21 octobre 2009 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques, et stipule qu'une substance active, un phytoprotecteur n'est approuvé que si elle n'est pas considérée comme PE pouvant être néfastes pour les organismes non ciblés, à moins que l'exposition à cette substance ne soit négligeable. (39)

- Le règlement n° 528/2012 du 22 mai 2012 concernant la mise sur le marché et l'utilisation des produits biocides. Selon ce règlement qui vise à améliorer le fonctionnement du marché des produits biocides dans l'Union européenne, tout en garantissant un niveau élevé de protection de la santé humaine et de l'environnement, la mise sur le marché n'est pas autorisée pour les biocides perturbant le système endocrinien. De plus, conformément à ce règlement, le règlement délégué n° 2017/2100 du 4 septembre 2017 définit des critères scientifiques pour la détermination des propriétés perturbant le système endocrinien. (37)

b. En France

La législation française s'inscrit dans la ligne des directives adoptées par le Parlement européen en adoptant le règlement proposé par REACH et par l'Union européenne, à l'exception du bisphénol A, interdit dans les contenants alimentaires en France. (40)

Cependant, la protection des travailleurs exposés aux PE est prévue par le Code du travail. Les travailleurs doivent notamment faire l'objet d'une formation, être informés sur ce sujet et disposer de moyens de protection adaptés.

En ce qui concerne les femmes enceintes et les femmes en période d'allaitement, des dispositions spécifiques du Code du travail sont prévues pour elles. Il est interdit de les affecter ou de les maintenir à des postes de travail les exposant à certaines substances identifiées comme toxiques pour la reproduction. (40)

B. Programmes et stratégies nationales

Depuis quelques années maintenant, l'état a mis en œuvre de nombreux projets afin d'étudier le sujet des PE. Ces projets ont permis d'évoluer en matière de recherche et de réglementation et ont conduit à une avancée au niveau national mais aussi européen.

a. Programme national de recherche sur les perturbateurs endocriniens (PNRPE)

Créé en 2005 par le ministère de la Transition écologique et solidaire, le Programme national de recherche sur les perturbateurs endocriniens (PNRPE) s'inscrit en 2014 dans la stratégie nationale sur les PE.

Ce programme vise à soutenir des recherches fondamentales en appui à l'action publique sur les questions autour de la perturbation endocrinienne et a vocation à rassembler les acteurs de différentes disciplines (biologie fondamentale, médecine, toxicologie et écotoxicologie, épidémiologie, sciences humaines et sociales...) afin de contribuer au développement d'une communauté de chercheurs sur la thématique de la perturbation endocrinienne. (41)

Ce programme s'articule autour de cinq axes de recherche :

1. Les mécanismes d'action, le devenir des PE dans l'organisme et les organes cible.
2. Les effets de substances seules ou en mélange, à faible dose, sur plusieurs générations.
3. La mesure de la contamination des milieux de vie, la caractérisation des expositions humaines.
4. Les outils pour la réglementation : le criblage d'activité, les tests de surveillance, la modélisation.
5. L'approche sociologique : l'émergence de la problématique, le débat dans la société et l'action publique. (41)

Pour l'instant de nombreux résultats ont été réalisés, dont quelques-uns d'avancées significatives tels que :

- Les mélanges de PE : des travaux sur les mélanges de PE à faible dose ont démontrés que effets de composés prises individuellement ne permettaient pas de prédire l'effet du mélange. Une substance peut s'additionner avec une autre, potentialiser l'effet d'une autre ou au contraire l'atténuer selon l'organe considéré.
- L'effet « obésogène ». Cette étude a permis de savoir que ces molécules perturbaient le métabolisme des lipides. (41)

b. Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens (SNPE)

En 2014, la France est le premier pays mondial à élaborer une première stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens (SNPE 1) dédiée aux citoyens (consommateurs et travailleurs) et ayant pour objectif réduire l'exposition des populations et de l'environnement aux PE. (42)

La SNPE 1 s'articule autour de quatre axes :

1. La recherche, la valorisation et la surveillance
2. Une expertise sur les substances
3. Une réglementation et la substitution des PE
4. La formation et l'information (42)

Cette première stratégie a été évaluée puis a émis un rapport sur sa mise en œuvre et des recommandations au gouvernement en février 2018.

En outre, une deuxième stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens (SNPE 2) a vu le jour en 2018, ayant les mêmes objectifs et s'appuyant sur une même approche appelé « one health » ou « une seule santé » selon laquelle la santé de l'environnement est indissociable de la santé humaine.(40) Il est à noter que cette stratégie constitue une composante du plan national santé environnement « un environnement, une santé » nommée PNSE 4. (42)

Ainsi, contrairement à la SNPE 1, la SNPE 2 s'articule autour de trois axes que sont :

1. Former et informer les citoyens et les professionnels sur les PE et les moyens d'agir pour réduire leur exposition
2. Protéger l'environnement et la population
3. Améliorer les connaissances sur les PE (43)

Parmi les actions à mettre en place en relation avec le milieu professionnel, on y retrouve :

- L'élaboration d'une liste de substances chimiques pouvant présenter des propriétés de perturbation endocrinienne
- L'accompagnement des industries à une substitution des produits PE
- Mais aussi une accélération de la recherche afin de mieux comprendre les mécanismes de ces derniers et adapter la gestion des risques ainsi que la réglementation en lien avec ces substances (43)

c. Plan santé au travail – 3^{ème} édition (PST 3)

Adopté en 2016, le plan santé au travail a pour ambition un renouvellement profond de la politique de santé au travail partagée entre l'État, les partenaires sociaux, la Sécurité sociale et les organismes et acteurs de la prévention. Ce troisième plan santé au

travail sera organisé selon trois axes : La prévention, la qualité de vie au travail, et le renforcement du dialogue social. (41)

Ayant pour objectif de privilégier la prévention à la réparation, ce plan prend en compte l'exposition aux produits chimiques et a mis en place une action afin de mieux connaître et prévenir les risques émergents tels que les PE, mais aussi en soutenant au niveau européen, la stabilisation d'une définition commune des PE. (41)

d. Principe de précaution

Une définition du principe de précaution est citée dans la déclaration de Wingspread et dit : « Quand une activité présente une menace pour la santé de l'homme ou de l'environnement, des mesures de précaution doivent être prises, et ce, même si certaines relations de cause à effet ne sont pas clairement établies scientifiquement. ». (44)

De plus la définition de la commission européenne quant à elle dit « le principe de précaution couvre les circonstances particulières où les données scientifiques sont insuffisantes, peu concluantes ou incertaines, mais où, selon des indications découlant d'une évaluation scientifique objective et préliminaire, il y a des motifs raisonnables de s'inquiéter que les effets potentiellement dangereux sur l'environnement et la santé humaine, animale ou végétale soient incompatibles avec le niveau choisi de protection ». (44)

De ces définitions, il est possible de dire que lorsqu'il existe des incertitudes scientifiques, ou un manque d'information par rapport à une activité ou une substance pouvant potentiellement provoquer des effets néfastes sur la santé, un principe de précaution doit être appliqué.

Il est donc possible de considérer les PE comme substances nécessitant un principe de précaution de la part des employeurs, puisque celles-ci sont la cible de nombreux questionnement et incertitudes.

C. Outils et listes de recensement des perturbateurs endocriniens

Différentes listes de PE potentiels ont été établies à travers le monde, définies selon des critères et poursuivant des objectifs différents. De ce fait, le nombre de substances dans

ces listes varie fortement, de plusieurs dizaines à plusieurs milliers. Néanmoins un nombre restreint de bases de données principales mondiales sont recensés.

a. Travaux de l'ANSES (2020)

Dans le cadre de la seconde Stratégie nationale sur les PE (SNPE 2), l'agence national de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) a été saisie par les ministères en charge de l'environnement et de la santé afin d'élaborer deux outils méthodologiques permettant de concentrer les efforts sur les substances prioritaires potentiellement perturbatrices endocriniennes et de les évaluer rigoureusement. (45)

- Le premier outil représente une liste de substances d'intérêt du fait de leur action endocrine potentielle, et permettant d'identifier une sélection de substances prioritaires à inscrire dans son programme d'évaluation.
- Le second outil représente quant à lui une méthode d'expertise, permettant de déterminer s'il s'agit d'un PE avéré, présumé ou suspecté. (45)

Publiée le 15 avril 2021, la liste de l'Anses est la plus récente au niveau international, et comprend 906 substances ayant une activité endocrinienne potentielle (avec peu de mélanges). Certaines de ces substances sont uniquement employées lors des processus industriels (686 substances relevant du champ d'application du règlement REACH), d'autres sont présentes dans des produits de consommation courante, des produits phytopharmaceutiques, des biocides ou des médicaments. (4)

En parallèle, l'ANSES a procédé à une sélection de 16 substances prioritaires, qu'elle considère comme devant faire l'objet d'une évaluation de leur danger en tant que PE, qui devra être consulté au niveau du comité d'orientation thématique de l'ANSES sur les PE. (4)

Il est aussi à noter que le travail de l'Anses s'inscrit dans une démarche européenne ayant notamment abouti à la mise en ligne en 2020 d'un site internet "edlists.org" qui répertorie les listes des substances reconnues comme étant des PE ou en cours d'évaluation pour leurs propriétés de PE dans l'Union européenne. (40)

b. Autres outils de recensement

Comme dit précédemment, une multitude de méthodologie permettant de recenser les PE existant. Ainsi en plus de la récente liste de l'Anses, de multiples organismes ont eux aussi créer des listes répertoriant les PE, et se basant chacun à sa manière sur les données retrouvées dans la littérature scientifique.

Cependant, certaines listes sont plus utilisées, plus complètes et ont plus d'avantages que d'autres.

Endocrine Disruptor List (EDL)

Le site internet « <https://edlists.org/> », permet d'informer les parties prenantes sur l'état actuel des substances identifiées comme PE ou en cours d'évaluation pour leurs propriétés de PE au sein de l'UE.

Cette base de données basée sur de multiples législations, se présente sous la forme de trois listes distinctes. Les deux premières listes, sont soutenues par les autorités nationales compétentes en Belgique, au Danemark, en France, aux Pays-Bas et en Suède et sont basées sur les réglementations de l'UE. La troisième liste est quant à elle basée sur les dangers et détaille les substances qui peuvent avoir des propriétés PE et qui ont été proposées par une autorité nationale individuelle. (46)

Les trois listes sont :

- Liste I : Substances identifiées comme PE au niveau de l'UE, et contient des substances qui ont subi le processus d'évaluation complet de la perturbation endocrinienne tel que réglementé dans l'UE en vertu du règlement sur les produits phytopharmaceutiques (PPPR), du règlement sur les produits cosmétiques (CR), du règlement sur les produits biocides (BPR) ou de REACH (les listes de candidats et d'autorisation).
- Liste II : Substances en cours d'évaluation pour la perturbation endocrinienne en vertu d'une législation de l'UE, et contient des substances qui sont actuellement en cours d'évaluation dans le cadre d'un processus législatif de l'UE en raison de préoccupations explicites concernant d'éventuelles propriétés PE.
- Liste III : Substances considérées, par l'Autorité nationale d'évaluation, comme ayant des propriétés de perturbation endocrinienne, et contient des substances

pour lesquelles une autorité nationale participante a évalué les propriétés de perturbation endocrinienne sur la base de preuves scientifiques. (47)

Avantages principaux :

- Base de données très complète et rassemblant plus de 40 législations différentes
- Les listes sont mises à jour au moins deux fois par an
- Dernière mise à jour en Janvier 2021
- Les informations mises à jour sont disponibles sur le site internet

Principales faiblesses ou limites

- Utilisation du site complexe et non ergonomique
- Recherche des substances compliquée

TEDX

Créée par l'Institut de recherche TEDX aux Etats-Unis en 2018, la liste TEDX est basée sur une coopération entre des organisations non gouvernementales et des institutions académiques, et elle est régulièrement mise à jour et couvre actuellement plus de 1 400 substances. Cette liste fournit une liste principale de PE potentiels, définis comme des produits chimiques avec au moins une étude démontrant des propriétés de PE, afin de répondre à un large éventail de besoins.(48)

Avantages principaux :

- Méthodologie bien décrite
- De 2003 à juillet 2019 TEDX produit et partage des données sur les PE
- Régulièrement mis à jour jusqu'en juillet 2019
- Liste la plus complète avec 14 000 substances (48)

Principales faiblesses

- Site web disponible jusqu'en septembre 2022

Sin List

Développée par l'organisation à but non lucratif ChemSec, la liste SIN est une liste de produits chimiques dangereux qui sont utilisés dans une grande variété d'articles, de

produits et de procédés de fabrication à travers le monde. SIN pour Substitute It Now, implique que les produits chimiques doivent être retirés et substitués dès que possible car ils constituent une menace pour la santé humaine et l'environnement.(49)

La liste SIN se compose de produits chimiques qui ont été identifiés par ChemSec comme étant des substances extrêmement préoccupantes (CMR, PBT) sur la base des critères définis dans REACH, la législation de l'UE sur les produits chimiques.(49)

L'outil permet l'identification des produits extrêmement préoccupants selon les critères de REACH et il est régulièrement mise à jour. Cependant la liste n'est pas assez complète.

D. Limites des outils traitant les PE individuellement

La réglementation, les programmes et stratégies, les listes et bases de données de recensement, sont des outils ayant été mis en place afin de mieux traiter la problématique des PE, et de prévenir l'exposition à ces derniers et de protéger la santé des travailleurs.

Cependant, tous ces outils restent insuffisants pour bien mesurer l'exposition des travailleurs aux PE et de les prévenir de ces substances.

Et comme nous avons pu le voir précédemment, les effets des PE peuvent être encore plus dangereux à cause de l'effet cocktail et de la multi-exposition des travailleurs à ces PE. C'est donc pour cela que des outils additionnels et complémentaires doivent être utilisés au sein des entreprises afin de mieux prendre en charge ces substances.

2. Outils utilisés en milieu professionnel dédiés aux mélanges de PE

Nous avons pu voir que de nouvelles approches sont développées afin de prévenir l'exposition aux PE mais l'effet cocktail reste très difficile à étudier.

En outre, des logiciels cours de développement ces dernières années, permettent aux entreprises de savoir dans un premier temps si leurs salariés sont exposés à des mélanges de PE, et de s'en prévenir dans un second.

A. Logiciel d'évaluation des multi-exposition au travail (MiXie)

Les salariés peuvent être exposés simultanément à plusieurs produits chimiques potentiellement dangereux pour la santé, c'est le cas des PE, il est alors nécessaire de connaître le risque lié aux mélanges de ces composés.

Lancée en 2014, MiXie est un outil simple et facile à utiliser développée initialement au Canada par l'Université de Montréal et l'institut de recherche Robert-Sauvé en santé et sécurité du travail (IRSST) puis a été adapté par l'institut national de recherche et de sécurité (INRS) au contexte réglementaire français des valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP). (50)

Ainsi, il permet aux professionnels d'évaluer les effets possibles liés aux multi-expositions aux substances chimiques en milieu professionnel, et ainsi de calculer le potentiel additif ou non des substances chimiques et de situer les niveaux d'exposition cumulés par rapport aux VLEP. (50) Pour ce faire, il suffit de renseigner les substances présentes dans l'environnement de travail des salariés et de préciser les concentrations dans le logiciel. Si plusieurs substances présentent les mêmes classes d'effets toxiques, alors l'effet du mélange est considéré comme additif.

a. Fonctionnement du logiciel

Le logiciel Mixie est très simple à utiliser, et est disponible en libre accès sur le net. Nous allons voir le fonctionnement de cet outil à travers les étapes qui suivent.

Etape 1 : Saisie des substances

La première étape consiste à saisir les substances d'un mélange recensées en amont, puis de saisir les concentrations de chaque substance si elles sont disponibles.

N°	Substance	Valeur limite	Concentration	IE	
S1	Phtalate de di(2-éthylhexyle) 117-81-7	VLEP-8h : 5 mg/m ³	2 mg/m ³	40%	
S2	Phtalate de diéthyle 84-66-2	VLEP-8h : 5 mg/m ³	3 mg/m ³	60%	

+ Ajouter une substance **Analyser ce mélange**

Recherche par nom chimique ou numéro CAS
ex : dichloro, n-propylique, 123-91-1, ...

ou

Liste des substances

Annuler **Valider**

Figure 10 : Saisie des substances sur le logiciel MiXie

Etape 2 : Analyse de la situation de travail

Après avoir saisi les différents composants chimiques du mélange en question, le logiciel va mettre en avant les effets potentiels sur la santé. Parmi ces effets on retrouve des atteintes du système reproducteur féminin et masculin, les effets CMR, perturbation endocrinienne ...etc

Etape 3 : Analyse du mélange

Si les concentrations atmosphériques ont été saisies, MiXie calcule l'indice d'exposition du mélange (c'est à dire, la somme des rapports entre la concentration mesurée et la valeur limite d'exposition professionnelle pour chaque substance X 100).

Lorsque cet indice dépasse 100 %, le respect des valeurs limites est considéré comme insuffisant et le logiciel alerte sur une situation à risque pour certains organes.

Par ailleurs, si l'utilisateur ne dispose pas de mesure de concentration atmosphérique, MiXie identifie les classes d'effets communes des substances et donne un premier signal pour alerter sur le risque potentiel d'additivité des effets des substances. Ainsi, dans tous les cas, si le mélange contient une substance associée à une classe d'effet tels que : PE, cancérrogènes et/ou mutagènes, atteinte du système reproducteur, atteinte sur le développement du fœtus, de l'embryon et/ou de l'enfant. Ainsi, le logiciel mentionne un message d'alerte quelle que soit la concentration mesurée.

Mode d'affichage des résultats : SYNTHÉTIQUE COMPLET

Classe d'effets toxiques	IAE	S1	S2
Atteintes du système reproducteur féminin	N.A.	40%	
Atteintes du système reproducteur masculin	N.A.	40%	
Atteintes sur le développement du fœtus, de l'embryon et/ou de l'enfant	N.A.	40%	
Effets cancérrogènes et/ou mutagènes	N.A.	40%	
Perturbateur endocrinien	N.A.	40%	
Atteintes des voies respiratoires supérieures	100%	40%	60%

Figure 11 : résultats après analyse du mélange par le logiciel MiXie

b. Avantages principaux

- Repérer les situations de multi-expositions dangereuses pour la santé qui pourraient passer inaperçues avec une approche substance par substance
- Evaluer en profondeur les risques professionnels dans les situations de travail à expositions multiples
- Calculer le potentiel additif ou non
- Facile à utiliser
- Si l'utilisateur n'a pas les mesures de concentrations atmosphériques, le logiciel identifie les classes d'effets communes des substances et donne un premier signal pour alerter sur le risque potentiel d'additivité des effets des substances

c. Limites et inconvénients

- Prend uniquement en compte l'additivité, et pas la synergie, l'antagonisme ou la potentialisation des PE entre eux
- L'hypothèse d'additivité n'est pas encore vérifiée et confirmée
- Additivité non toujours applicable
- Pas spécifique aux PE car elle concerne de nombreuses substances soumises à une VLEP
- Le calcul de l'indice d'exposition du mélange se base uniquement sur les VLEP
- Connaître les mesures de concentrations atmosphériques des substances au sein du poste de travail
- Nombre de substances restreint (50,51)

d. Perspectives

- Augmenter le nombre de substances et d'informations sur les substances
- Mise à jour régulière des fiches de substances existantes
- Prendre en compte l'effet à faible dose de certains PE
- Prendre en compte les interactions entre les PE lorsqu'ils sont dans un mélange (Synergie, antagonisme, potentialisation)

B. Application en ligne : Altrex chimie

L'application Altrex Chimie est une application en ligne permettant le traitement statistique des mesures d'exposition à des substances chimiques dans l'air des lieux de travail, et s'adressant aux utilisateurs ayant la responsabilité de l'évaluation des expositions aux substances chimiques, par le biais de prélèvements atmosphériques. (52)

S'avérant très efficace pour l'évaluation des expositions aux PE, cet outil :

- Propose une méthode pour construire une stratégie de prélèvement
- Permet de concevoir des groupes d'exposition similaire (GES) basée sur les tâches et les métiers de l'entreprise
- Permet de saisir des mesures d'exposition à des substances chimiques et de d'établir le diagnostic de respect ou de dépassement des VLEP en réalisant le traitement statistique des mesures d'exposition
- Permet également d'obtenir des indications sur les polyexpositions aux substances dans un même GES
- Permet de tracer et d'archiver les expositions ce qui facilite la traçabilité des expositions professionnelles sur une ou plusieurs entreprises
- Met à disposition une liste des substances qui disposent d'une valeur limite d'exposition professionnelle (VLEP), réglementaire ou recommandée sur lequel elle s'appuie
- Aide à la prise de décision quant à l'exposition à certaines substances (52)

Ainsi, ce qui rend cet outil spécial et différent des autres tel que SEIRICH, c'est le fait qu'il prenne en compte les polyexpositions dont les mélanges de PE.

a. Fonctionnement du logiciel

Etant très complet, seule la partie concernant les polyexpositions sera développée. Comme pour toute démarche d'évaluation de l'exposition, une étape de mesurage permettant de mesurer les concentrations des substances retrouvées dans l'atmosphère au sein des postes de travail. Ainsi, des groupes d'exposition similaires seront créés au sein des groupes de travailleurs ayant la même exposition à des substances chimiques. Tout comme pour le logiciel MiXie, avec un total de 568 substances, Altrex chimie

s'appuie sur les VLEP court termes de 15 min et les VLEP 8h afin de savoir si les concentrations atmosphériques mesurées respecte ou pas ces VLEP.

Substances

Ce tableau contient la liste des 579 substances pour lesquelles on dispose d'une valeur limite d'exposition professionnelle réglementaire ou admise. Ces substances sont intégralement issues de l'outil 65 de l'INRS. Les VLEP réglementaires sont celles actuellement en vigueur en France, les changements de VLEP sont annoncés dans les nouvelles, en page d'accueil. Si vous avez ajouté vos propres substances, vous les trouverez également dans ce tableau.

Rechercher : Voir les substances à VLEP contraignante indicative admise personnelle

Créer une substance personnelle

Nom et synonymes	N° CAS	N° CE	VLEP 8 h	VLEP 15 min	VLEP personnelles
α -Chloroacétophénone	532-27-4	208-531-1	0.3 mg.m ⁻³ 0.05 ppm		
α -Chlorotoluène	100-44-7	202-853-6	5.0 mg.m ⁻³ 1.0 ppm	11.0 mg.m ⁻³ 2.0 ppm	
γ -HCH (Lindane)	58-89-9	200-401-2	0.5 mg.m ⁻³		
ϵ -Caprolactame (poudre et vapeur)	105-60-2	203-313-2	10.0 mg.m ⁻³	40.0 mg.m ⁻³	
(2-méthoxyméthylethoxy)-propanol	34590-94-8	252-104-2	308.0 mg.m ⁻³ 50.0 ppm		
1,1,1,2-Tétrachlorodifluoroéthane	76-11-9	200-934-0	4170.0 mg.m ⁻³ 500.0 ppm		
1,1,1-Trichloroéthène	76-15-6	200-353-3	555.0 mg.m ⁻³	1110.0 mg.m ⁻³	

Figure 12 : liste des substances recensées dans l'application Altrex chimie

Cette étape de mesurage est suivie par la suite par une étape d'analyse des mesures permettant de savoir si l'exposition à un mélange de PE donnée constitue un risque ou non pour la santé des travailleurs.

Dans ce logiciel, l'analyse des polyexpositions est réalisée soit sur un GES, soit en mode simulation. Cependant, il est nécessaire que les mesures des différentes substances aient été réalisées le même jour pour être prises en compte et que les mesures ont été faite sur des exposition à long terme sur 8h, tout comme le logiciel MiXie.

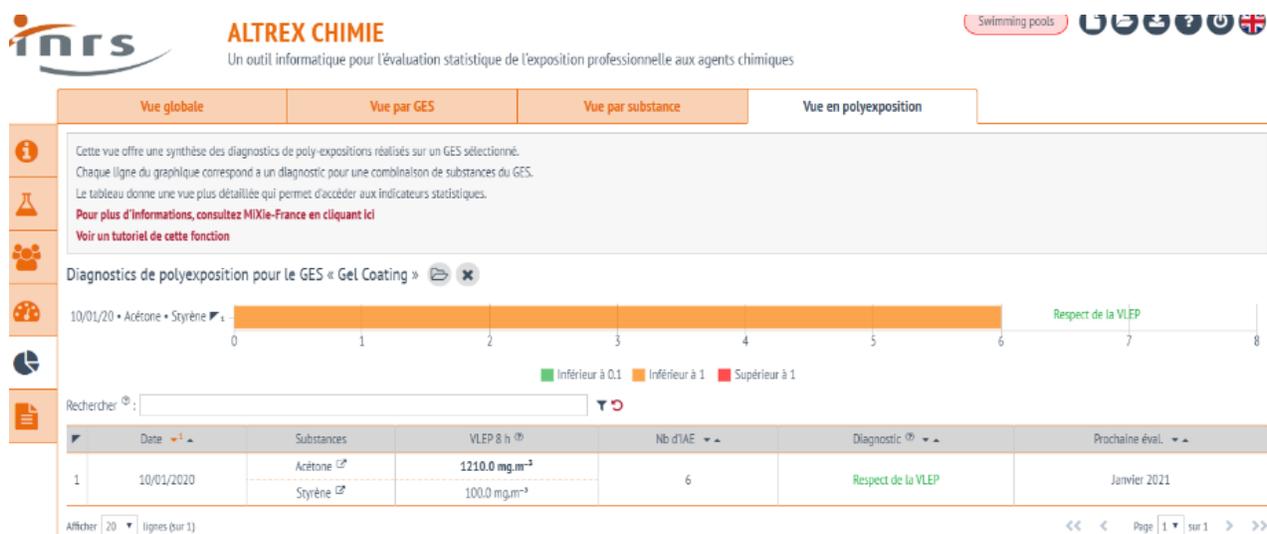


Figure 13 : exemple d'analyse d'une polyexposition sur l'application Altrex chimie

Encore une fois, tout comme MiXie, l'analyse se base sur l'indice d'exposition à effets additionnel (IAE), et donne le nombre d'IAE calculé : la partie verte de la barre sur la figure ci-dessus donne le nombre d'IAE inférieurs à 0,1, la partie en rouge donne le nombre d'IAE supérieurs à 1 et la partie en orange le reste. Dans cet exemple, tous les IAE sont compris entre 0,1 et 1. Cela veut donc dire que les VLEP sont respectées.

Ainsi, le logiciel informe le préventeur si les mesures respectent les VLEP ou pas, et dans le cas où celles-ci ne sont pas respectées il alerte le préventeur.

b. Limites du logiciel Altrex chimie

- L'application n'est pas dédiée spécialement aux PE
- L'effet à faible dose des PE n'est pas pris en compte
- S'appuie uniquement sur les VLEP
- Prend uniquement en compte l'additivité, et pas la synergie, l'antagonisme ou la potentialisation des PE entre eux

Bien que présentant certaines limites, cet outil est une très bonne alternative pour l'évaluation de l'exposition. D'autant plus qu'il propose des passerelles directes vers les autres outils dédiés au risque chimique, tel que MiXie, logiciel permettant de disposer d'informations sur les effets toxiques liés aux polyexpositions.

C. Réglementation

Aucune réglementation n'existe pour les mélanges de PE, la réglementation utilisée pour les PE individuels est appliquée pour les mélanges.

D. Perspectives

Pour l'instant, la majeure partie des tests évaluent encore les risques de chaque substance individuellement, cependant de nombreux projets commencent à étudier les effets des expositions combinées aux PE. Tel est le cas de l'EDC-Mixrisk qui étudie les effets des produits chimiques PE, en se concentrant sur les mélanges de PE.(53)

Ayant pour objectif d'améliorer la gestion du risque des produits chimiques nocifs contenant des PE, les chercheurs européens se sont réunis pour faire avancer la compréhension des effets de ces substances sur la santé, qu'ils soient seuls ou en

mélange. Cette amélioration se fera par la sélection, le raffinement et le développement d'outils d'évaluation des mélanges de PE pour amener les procédures actuelles d'évaluation des risques à un niveau où elles peuvent soutenir la gestion des risques.(53)

Tout comme la communauté scientifique, les pouvoirs publics se sont eux aussi préoccupé de la problématique autour des PE. Ainsi, de nombreux règlements au sein de l'Europe, mais aussi de multiples stratégies et plan nationaux et enfin des outils permettant de repérer, recenser et évaluer l'exposition des PE isolés ou en mélanges ont vu le jour.

Ce développement de nouvelles approches permettant de prévenir les travailleurs à l'exposition à ces substances représente une réelle avancée en milieu professionnelle, cependant les effets des mélanges et le phénomène de multi-exposition reste très difficile étudier et prendre en charge.

Des listes de PE facilitant leur repérage et leur recensement des PE sont élaborées et proposés par de nombreux organismes français et étrangers tels que l'Anses, l'Echa, chemsec...etc. De plus des logiciels comme MiXie ou Altrex chimie vont quant à eux aider les entreprises à évaluer l'exposition de leurs salariés à ces substances isolés et en mélanges, mais aussi à repérer les situations potentiellement à risque suite à une multi-exposition à ces PE.

Bien que représentant de bons outils pour l'évaluation de l'exposition aux mélanges de PE de nombreuses limites sont à considérés, notamment lors du repérage et du mesurage des PE potentiellement présente au sein du lieu de travail.

Ainsi, en attendant que des améliorations soient apportées afin de permettre une meilleure efficacité de l'évaluation de l'exposition, la partie qui suit proposera plan d'action permettant de mieux appréhender l'exposition aux mélanges de PE en milieu professionnel et basé sur les outils existant. Une approche de prévention devra donc être mise en place et l'application du principe de précaution sera indispensable.

III. Vers une meilleure appréhension de l'exposition des travailleurs aux mélanges de PE

Nous pouvons voir à travers ce mémoire que les connaissances sur les PE sont encore en pleine évolution, et de nombreux outils sont mis en place afin de prévenir la population générale et professionnelle à ces substances.

Cependant, dans le milieu professionnel, cette problématique autour des PE n'est pas assez prise en compte, les nombreuses incertitudes sur les substances chimiques à perturber le système endocrinien accentue ce retard et ce manque de considération de ces substances en milieu professionnelle. Par conséquent il n'y pas d'actions mise en place spécialement pour les PE, mais ces derniers s'intègrent dans les démarches de prévention des produits chimiques notamment pour les substances CMR.

Ainsi, en se basant sur des outils existants et les étapes de l'évaluation et la prévention du risque chimique, un plan d'action ne concernant que les PE qui pourrait être dédié aux industries afin de prévenir leur salarié d'une exposition aux PE, sera détaillé dans cette partie.

Le but étant d'avoir un support complet se basant sur le principe de précaution, permettant aux employeurs de détecter au plus tôt, d'évaluer et de limiter au mieux les expositions de leurs employés aux PE.

De plus, une étude de cas permettant d'illustrer l'action à mettre en place sera développée dans certaines parties afin de permettre une meilleure compréhension.

Plan d'action dédié aux industries utilisant des produits chimiques contenant des perturbateurs endocriniens

Comme nous avons pu avoir précédemment, selon le règlement Européen les PE s'inscrivent dans une démarche de prévention des risques chimiques, au même titre que les substances CMR. A cet effet, une évaluation de l'exposition doit être réalisée au préalable.

En se basant principalement sur la méthode d'évaluation et de prévention des risques chimiques, le plan d'action suivant a pour but d'aider les industries à mieux appréhender l'exposition aux PE.

1. Repérage et recensement des produits chimiques contenant des PE

Avant tout, il est important de connaître les produits ayant des effets PE, ainsi que les produits contenant des mélanges de PE. Que ça soit des produits utilisés (produits de nettoyage, peintures...), les matières premières, les sous-produits (y compris ceux qui sont émis par des procédés ou des opérations : émissions de fumées, produits de dégradation, brouillards, poussières...) et les déchets.

Pour ce faire, un inventaire de tous les produits utilisés ou susceptibles d'être retrouvés dans l'entreprise doit se faire en amont, à l'aide de logiciels tels que SEIRICH développée par l'INRS ou d'un autre outil simple tel que Excel.

Les informations tels que le nom du produit, le nom de la substance chimique et son numéro CAS sont indispensables et doivent y figurer afin de faciliter le repérage des substances chimiques ayant un effet PE.

De cet inventaire, un second recensement doit être réalisé pour les molécules ayant un effet PE. Afin de réaliser ce second inventaire, il est nécessaire d'utiliser un des outils précédemment évoqués.

La nouvelle liste de l'ANSES, TEDX ou ED LISTS, sont conseillés afin de savoir si les composés chimiques retrouvés dans les produits utilisés sont considérés comme perturbatrices endocriniennes ou pas.

Etude de cas

En prenant en exemple une industrie de production de plastique, utilisant de nombreuses substances chimiques, une liste exhaustive des substances chimiques retrouvés au sein du site a été réalisée (Annexe I).

De cette liste, une seconde liste a été réalisée regroupant les substances PE à l'aide de la base de données de TED X (Annexe II) ainsi que des listes ED lists retrouvés sur le site <https://edlists.org/>.

Une des substances utilisées est le DEHP ou Bis (2-ethylhexyl) phtalate, un phtalate utilisé en tant que plastifiant. Ainsi, pour savoir si celui-ci est considéré comme PE, il suffit de le chercher dans la liste Excel TEDX ou bien de rentrer le nom ou le numéro CAS dans le site ED LIST.

Search

Find substances on the different lists.

Showing 1 - 1 of 1 results.

Bis(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP)
... phthalate (DEHP) EC / List no. 204-211-0 CAS no. 117-81-7 Alternative names DEHP ... DEHP ... 117-81...
[List I](#)

Search word: 117-81-7

Search

Nullstil

Figure 14: Recherche d'un PE sur la base de données ED lists

Si la substance est retrouvée dans une des trois listes, le moteur de recherche propose une substance trouvée et offre des informations sur la substance en question.

Bis(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP)

Alternative names: DEHP

CAS no.:	117-81-7
EC / List no.:	204-211-0
Appears on lists:	List I
Identified/Investigated for health effects:	Yes
Identified/Investigated for environmental effects:	Yes
Regulatory Field:	REACH
	Candidate list

Figure 15 : Informations sur une substance sur la base de données ED lists

Comme indiqué dans la figure 15 ci-dessus, la substance fait partie de la liste 1 qui contient des substances qui ont fait l'objet d'une évaluation des propriétés PE, telles que réglementées dans l'UE dans les PPPR, BPR ou REACH, et qui sont identifiées comme PE. (47) Aussi, le domaine réglementaire indiquée est REACH pour cette substance, donc fait partie de la liste de l'ANSES. Pour finir, la substance est identifiée et enquêté pour des effets sur la santé mais aussi sur l'environnement.

Ainsi, à l'aide de cet outil une liste des substances considérées perturbatrice endocrinienne peut être réalisé afin de procéder à une évaluation de l'exposition ainsi que du risque (Annexe II).

Limites de cette méthode

Bien qu'efficace et simple à utiliser, cette méthode demande beaucoup de temps et un travail conséquent. Cependant, avant qu'un meilleur outil ne soit disponible, cette méthode est une bonne alternative afin de recenser les PE potentiellement retrouvés au sein de l'industrie.

2. Evaluation des dangers et de l'exposition aux mélanges de PE

En sachant qu'il existe un risque lorsque le salarié est exposé à des substances chimiques dangereuses pour la santé, l'analyse et l'évaluation de l'exposition aux PE est complexe puisque comme vu précédemment, la dangerosité de certaines substances n'est pas encore prouvée.

Cependant, afin d'éviter tout risque de nuire à la santé du travailleur, il serait intéressant d'évaluer ce risque avec les outils et méthodes existants en attendant que de nouvelles données soient disponibles dans la littérature scientifique permettant de créer des outils plus performants et plus efficaces.

Caractérisation de l'exposition

Tout d'abord, malgré la complexité de la chose, il faudrait essayer de quantifier les expositions des salariés pour pouvoir les comparer par la suite à des valeurs toxicologiques de référence (VLEP, DNEL, VTR...).

Pour ce faire un travail de collecte d'informations permettant de caractériser les expositions aux PE doit être réalisé en premier lieu. A titre d'exemple, les informations ci-dessous pourraient être collectées :

- Procédés et opérations utilisant les produits contenant des PE
- Poste de travail du salarié utilisant procédés et opérations utilisant les produits contenant des PE
- Etats des produits ou matériaux utilisés (liquide, solide, poudre, gaz, fibre) et leur volatilité
- Les quantités utilisées, produites ou stockées
- Les voies d'exposition des travailleurs, ainsi que leurs durées et leurs fréquences d'utilisation (54)

Après avoir collecté ces informations, auprès des opérateurs en les questionnant ou en les observant travailler, la mise en place d'une stratégie de prélèvements et de mesures est nécessaire afin de quantifier l'exposition.

Quantification de l'exposition

La quantification de l'exposition représente elle aussi une étape importante dans l'appréhension de l'exposition aux mélanges de PE. Celle-ci permettant d'estimer le niveau d'exposition des travailleurs à ces substances.

Pour les produits chimiques telles que les PE, la quantification de l'exposition se fait à l'aide de mesures atmosphérique, prenant en compte l'exposition par voie respiratoire seulement et ou par des dosages biologiques (biométrie) qui prennent en compte toutes les voies d'exposition. (55) Selon, la stratégie mise en place par le chargé de prévention, celui-ci choisira la méthode la plus efficace.

Cependant, étant donnée le manque de données sur les expositions professionnelles aux PE, l'objectif principal des mesures de l'exposition est pour l'instant, le contrôle réglementaire des expositions. Il est donc question de savoir si le niveau d'exposition respecte les limites fixées par la réglementation, et ne dépassent pas les valeurs limite d'exposition professionnelle (VLEP) ou des valeurs limites biologiques (VLB).

Les outils disponibles n'utilisent que les VLEP pour l'instant, les mesures peuvent se faire sur des « courtes durées », sur une période de 15 minutes ou bien sur une période plus longue de 8h. (50)

Altrex chimie est proposée pour la mise en place de la stratégie de prélèvement et la conception des groupes d'exposition similaire (GES).

Evaluation de l'exposition

Afin d'évaluer l'exposition aux multiples PE retrouvé sur le lieu de travail, l'application Altrex chimie retrouvée sur <https://altrex.inrs.fr/AltrexChimie/Load?h=dc248d> est conseillée pour cette étape.

Fournissant une aide à la collecte, à la gestion mais aussi à l'interprétation des valeurs de mesures des substances auxquelles sont exposés les travailleurs, cet outil est vivement conseillé dans cette étape d'évaluation de l'exposition.

Comme vu précédemment cet outil permet de tracer les expositions des travailleurs aux PE, mais aussi de prendre les bonnes décisions par rapport aux expositions. D'autant plus qu'il prend en compte les polyexpositions aux substances chimiques.

Hiérarchisation du danger et de l'exposition

Dans le cas où une industrie a identifié un grand nombre de substances ayant un effet PE, il serait indispensable de hiérarchiser les expositions, et cela en partant des PE considérés comme « avérés » et étant considérés comme dangereuses pour la santé.

De plus, la quantité de substances utilisée est à prendre en compte dans cette hiérarchisation, si la quantité est utilisé en grande quantité et est considéré comme dangereuse celle-ci sera placé en haut de la liste.

Pour résumer, les étapes de cette évaluation de l'exposition aux PE individuels ainsi qu'aux mélanges sont les suivantes :



Figure 16 : Etapes de l'évaluation de l'exposition aux PE

Limites de cette évaluation de l'exposition et du danger

La principale difficulté de cette évaluation de l'exposition, est la quantification de l'exposition puisque la problématique des PE n'est pas encore complètement élucidée, et les études en cours continuent à apporter de nouvelles informations sur leur dangerosité ainsi que leurs modes d'action, qui parfois se contredisent ou ne sont pas tout à fait en accord.

En plus d'avoir un manque d'information sur les PE, ces derniers se mélangent dans l'atmosphère et créent le fameux cocktail de PE, qui lui aussi fait face à un manque d'informations. De ce fait, le phénomène de multi-exposition est retrouvée. L'effet à faible dose des mélanges de PE reste la plus grande problématique de l'exposition à ces mélanges, car au final une simple exposition pourrait avoir un impact sur la santé des travailleurs, rendant ainsi les VLEP sans intérêt.

Bien qu'étant efficace afin d'évaluer l'exposition des travailleurs aux mélanges de PE, le logiciel Altrex chimie traite de nombreuses substances chimiques et n'est pas dédiée uniquement aux PE. Ainsi, la multi-exposition à ces substances étant très complexe, l'évaluation de celle-ci n'est pas encore assez prise en compte au sein des industries.

Pour finir, une autre difficulté se pose par rapport à la variabilité spatio-temporelle des concentrations, puisque d'un endroit à un autre les concentrations peuvent être différentes, mais aussi dans le temps en fonction des produits et quantités utilisés.

Un nombre conséquent de mesures devra être fait sur des journées, saisons et travailleurs différents, chose qui reste assez utopique dans des conditions réelles.

3. Evaluation du risque des mélanges de perturbateur endocriniens

L'évaluation de l'exposition reste une étape très compliquée, à cause de la difficulté à caractériser leur danger et leur impact due au manque de connaissances sur les particularités des PE (effets à faible dose, effets fenêtre, mélanges de PE) mais aussi sur les propriétés de ces substances lorsqu'elles sont dans un cocktail de PE (additivité, synergie, antagonisme).

Conséquemment, les outils permettant d'évaluer les risques des multi-expositions exclusivement aux PE ne sont pas encore disponibles pour l'instant.

Par ailleurs, l'outil MiXie permettant d'aider les préventeurs à évaluer les risques potentiels des multi-expositions représente une bonne alternative, d'autant plus qu'il est facile à utiliser et qu'il est facilement accessible.

Etude de cas

En reprenant l'exemple de l'industrie de production de plastique, des substances prises retrouvés au sein de cette industrie (Annexe II), seront saisie dans le logiciel MiXie afin de voir les risques potentiels sur la santé des travailleurs.

En prenant le bisphénol A (BPA), le phtalate de di(2-éthylhexyl) et le Phosphate de tributyle, et en admettant que des mesures ont pu être réalisé, les concentrations suivantes ont été obtenues respectivement : 0.6 mg/m³, 2.4 mg/m³ et 0.2mg/m³ sur des périodes de 8h.

Après analyse du mélange, le logiciel MiXie alerte sur les risques potentiels, ainsi on peut lire les messages suivants « Attention, le mélange contient au moins une substance associée à la classe "Perturbateur endocrinien", "Atteintes du système reproducteur féminin", "Atteintes du système reproducteur masculin".

Néanmoins, le logiciel n'applique pas l'additivité pour ces classes. Il conseille donc d'éviter les expositions aux substances associées à ces effets ou, à défaut, de les réduire au plus bas niveau possible.

Hiérarchisation des risques

En fonction de la hiérarchisation du danger et de l'exposition, et les informations données par MiXie, une hiérarchisation des risques est importante afin de mettre en place un plan d'actions de prévention.

Limites de l'évaluation du risque des mélanges

L'impact des mélanges sur la santé des travailleurs en milieu professionnel est encore difficile à évaluer par des études épidémiologiques et expérimentale ce qui explique leur rare voir non prise en compte.

Comme nous avons pu voir précédemment, les PE peuvent interagir entre eux lorsqu'ils sont multiples et sous forme de mélange. Cette interaction peut multiplier l'effet néfaste, l'additionner ou au contraire le rendre nul.

Ainsi, l'outil MiXie bien que représentant une très bonne alternative en attendant qu'un nouvel outil ne voie le jour, présente de nombreuses limites.

Prenant en compte que l'additivité des substances, l'identification des situations à risque n'est pas assez pertinente. De plus, l'indice d'exposition à effets additionnels (IEA) n'est pas calculé pour toutes les substances, car l'hypothèse d'additivité n'est pas applicable, ce qui encore une fois limite la pertinence et la fiabilité des résultats.

Pour finir, en plus du fait du nombre insuffisant de substances PE prises en compte, l'effet à faible dose pose encore problème puisqu'une simple exposition pourrait induire un impact sur la santé.

4. Suppression ou substitution des produits contenant des PE

Il est primordial et prioritaire de supprimer ou de substituer des produits contenant des PE par des produits n'en contenant si c'est possible. Tout comme les CMR, la substitution des produits contenant des PE est une obligation réglementaire quand elle est techniquement possible. (56)

Si cela est impossible, une substitution par des produits ayant des PE moins dangereux et ayant moins d'impacts potentiels sur la santé sera une alternative.

En plus de ces actions sur les produits, des actions de substitution ou de suppression sur les procédés devraient aussi être considérées, par exemple en employant des machines ou du matériel limitant au maximum les rejets de PE dans l'atmosphère.

A titre d'exemple, en industrie plastique, le Bisphénol A (BPA) est de plus en plus substitué par le Bisphénol S (BPS).

Afin de mener à bien cette action, le préventeur peut s'aider des fiches d'aide à la substitution disponibles sur le site de l'INRS, et si nécessaire il est possible de faire appel à des organismes spécialistes de la prévention tels que

En conclusion, lorsque les risques sont identifiés, l'objectif principale doit être leur suppression. Néanmoins, si leur suppression est impossible les produits ou les procédés dangereux doivent être substitués par des produits ou procédés moins dangereux voir sans danger pour les travailleurs.

Conséquences favorables ou défavorable d'une suppression / substitution

Cette action de suppression ou de substitution paraît sans conséquences négatif de prime abord. Néanmoins, cette action peut avoir un réel impact sur la dangerosité du mélange, et une « substitution regrettable » peut être observé. C'est le cas du BPA qui est pour l'heure substitué par certaines entreprises pas le BPS, mais des études commencent à se rendre compte que ce n'est peut-être pas une si bonne idée puisqu'il est potentiellement plus persistant dans l'organisme vivant que le BPA et qu'il augmente l'exposition à une substance hormonale active. (57,58)

Effets antagonistes entre certains PE

Il est à noter que certains PE interagissent entre eux, ainsi certaines substances peuvent amplifier l'action d'autres substances par des effets synergique ou additive, ou au contraire réduire leur action par des effets antagonistes.

En outre, si un PE était antagoniste à un autre PE et le rendait inactif ou moins dangereux, une substitution du PE antagoniste par un autre PE n'ayant pas cette action d'antagonisme ou ayant une action synergique ou additive, va augmenter le risque d'induire des perturbations endocriniennes chez les travailleurs.

Ce phénomène peut être très dangereux puisque la substitution ou la suppression d'une substance va au final créer un risque qui n'existait pas auparavant.

A titre d'exemple, le cas de l'éthanol et du méthanol seront mis en avant. Lors d'une intoxication au méthanol, l'administration d'éthanol est prescrite.

Une fois métabolisé, le méthanol forme des métabolites toxiques que sont l'acide formique et les formiates. L'enzyme formant ces métabolites est aussi impliquée dans le métabolisme de l'éthanol. Ainsi, étant non spécifique, celle-ci possède une plus grande affinité pour l'éthanol. L'enzyme va donc métaboliser l'éthanol en premier, ce qui diminue la toxicité du méthanol puisque ses métabolites ne sont pas formés au final.

Cet exemple peut donc être transposé aux PE, puisqu'ils interagissent entre eux. Un phtalate peut donc réduire la toxicité d'un autre et diminuerait significativement les risques sur la santé des travailleurs.

De même pour la suppression d'un produit qui diminuait la toxicité d'un autre. Sa suppression provoquera l'augmentation de la toxicité de l'autre substance et par conséquent augmentera le risque de toxicité.

Cas des CMR

Au sein des mélanges, des substances CMR peuvent aussi être retrouvés. Représentant un réel danger, les substances CMR avérés doivent être systématiquement substituées.

Cette substitution peut tout comme les PE, avoir des conséquences favorables en évitant tout risque de cancérogénicité, de mutagénicité et de reprotoxicité tout en induisant aucun autre effet néfaste pour la santé, mais aussi des conséquences défavorables si la substitution va certes éviter les effets CMR mais va induire d'autres effets sur la santé ou la sécurité des travailleurs et sur l'environnement. (56)

Afin d'améliorer et de faciliter cette démarche de substitution aux professionnels et acteurs de la prévention, l'ANSES a engagé en 2006, une étude sur la substitution des agents chimiques CMR de catégories 1A et 1B (selon le règlement CLP) et a créé un site intitulé « substitution-cmr.fr ».

Cet outil d'aide à la substitution propose de nombreuses fiches CMR facilitant le repérage de ces derniers, des informations méthodologiques pour conduire une démarche de substitution, des fiches de substitution présentant notamment des exemples de substitution partagés par d'autres industriels ou identifiés dans la littérature. (56)

Dans les fiches de substitutions une partie traitant les avantages et les inconvénients de la substitution est d'une grande aide pour les préventeurs, puisque celle-ci va les aider à choisir une substance de substitution et à trouver une alternative.

Cette substitution tout comme pour les PE doit bien évidemment éviter le déplacement de risque, il faudra donc vérifier que le substitut envisagé ne présente pas d'autres dangers pour la santé telle qu'une toxicité aiguë ou chronique, une sensibilisation ou tout autres effet nocif, mais aussi la sécurité des travailleurs en provoquant un incendie ou une explosion.

Limites de cette action de suppression ou de substitution

Mettre en place cette action est en réalité plus difficile que l'on imagine, car la recherche d'une solution ne dépend pas que de l'entreprise. La substitution d'un produit se fait en étroite collaboration avec les fournisseurs, qui choisissent leur produit en fonction des valeurs limites réglementaire. Ainsi, si les concentrations de PE retrouvés dans les produits respectent les valeurs réglementaires, les fournisseurs préfèrent garder leurs produits pour des raisons économiques ou autres.

De plus, en plus d'être difficile à mettre en place, elle est complexe et nécessite beaucoup de temps. Sachant que le mécanisme d'action des PE est encore à élucidé, il est nécessaire de mener une analyse approfondie et de mesurer les conséquences de la substitution par la suite.

Cette problématique de substitution ou de suppression est d'autant plus accentuée du fait de l'interaction des PE entre eux dans les cocktails de PE, puisque cette action peut créer un risque qui n'existait pas auparavant.

5. Plan d'action de prévention basé sur le principe de précaution

Pour l'heure, la mise en place d'un principe de précaution en attendant que la recherche sur les PE et les mélanges de PE évoluent et apportent de nouvelles informations, reste la meilleure solution afin de prévenir l'exposition des travailleurs aux PE et de préserver au mieux la santé des travailleurs.

Un expert de l'agence européenne de l'environnement D.Gee a expliqué que "L'absence de preuve d'effets néfastes ne signifie pas la preuve de l'absence d'effets néfastes", (57) cette phrase illustre la nécessité d'un plan de prévention dans chaque entreprise utilisant des produits contenant des PE.

Ainsi les actions de ce plan de prévention sont les suivantes.

Mesures de prévention et de protection collectives techniques et/ou organisationnelles

Tout d'abord, il est nécessaire de débuté par une prévention collective qui a pour objectif de réduire fortement le risque d'exposition au risque chimique.

Ces mesures de protection peuvent être d'ordre technique ou organisationnelle.

Pour commencer, les mesures d'ordre techniques sont les suivantes :

- Une mécanisation ou automatisation des procédés : par l'utilisation de dispositifs mécanique et de systèmes de fabrication automatisés, permettant de réduire l'exposition des travailleurs aux PE mais aussi de diminuer les risques chimiques.
- Une ventilation adéquate et généralisée : ventilation locale par aspiration à la source ou ventilation générale, ces deux techniques doivent suivre les règles générales d'aération et d'assainissement des locaux de travail qui sont fixées par le Code du travail et doivent être réalisés en fonction du poste de travail du salarié, et de l'état des produits manipulés.
- Travail en vase clos ou système clos : ce système permet le confinement maximal des produits ou procédés afin d'éviter tout contact entre les opérateurs et les produits concernés. (59)
- Etiquetage (pictogramme et mention de dangers) : Les PE font souvent face à une absence de moyen d'identification, par conséquent aucun pictogramme ou mention de danger n'est indiqué sur les produits contenant des PE ou des mélanges de PE afin d'avertir de leur présence. Il serait donc nécessaire de créer des étiquettes spécialement pour les PE ou les mélanges s'ils sont multiples afin de prévenir les travailleurs.
- Un stockage rigoureux des produits contenant des PE

Vient ensuite les mesures d'ordre organisationnelles telles que :

- Une limitation du temps de travail aux postes exposés : dans certains cas les femmes enceintes ou allaitant ne peuvent être maintenue à des postes de travail les exposant aux reprotoxiques, les PE suivant la réglementation des CMR, cette règle s'applique donc pour les PE.
- Une restriction d'accès aux locaux : notamment pour certaines personnes telles que les femmes enceintes et allaitant. (59)

Mesures de prévention individuelles

Suite aux mesures de préventions collectives, des mesures de prévention individuelles doivent être mises en place afin de réduire le risque d'exposition encore disponible après les mesures prises précédemment.

Appareil de protection respiratoire, gants adaptés, lunettes et vêtements de protection, les équipements de protection individuelle (EPI) doivent être choisis et adaptés aux risques en fonction des produits manipulés (liquide, gaz, vapeurs...) des opérations spécifiques et des voies d'exposition.

Formation et Information

La formation et l'information par le préventeur ou un organisme agréé sont indispensables et font partie des obligations de l'employeur en matière de prévention des risques chimiques. Ceci est encore plus important pour les PE et les mélanges puisque ceux-ci ne sont pas assez connues par les travailleurs.

Malgré le manque d'information sur ces substances, il est nécessaire d'offrir toutes les informations importantes permettant de prévenir et de les sensibiliser aux risques potentiels des PE sur la santé, ce qui permettrait un respect des règles, et ainsi une meilleure prévention à l'exposition aux PE.

Stratégie de suivi médical des travailleurs en cas de multi-expositions aux PE

En règle générale les travailleurs exposés aux produits chimiques dangereux doivent faire l'objet d'un suivi médical par le médecin du travail, dont l'objectif est de les informer sur les risques éventuels auxquels les expose leur poste de travail.(60)

Ne sachant pas le niveau d'impact des mélanges de PE sur la santé, un suivi médical est conseillé afin de dépister précocement les effets sur la santé induisent par ces substances dans le cas le travailleur y a été exposé, et cela même après avoir mis en place les mesures de prévention décrites précédemment.

Limites de ce plan de prévention

Bien qu'étant pour le moment la meilleure solution permettant de prévenir l'exposition aux mélanges de PE, celle-ci peut être insuffisante. Les particularités des mélanges de PE pouvant interagir entre eux mais aussi à faible doses, ainsi que leur difficile repérage sont les principales causes mettant des freins à l'évolution de l'évaluation de leur exposition en milieu professionnel.

Par ailleurs de nombreux organismes s'intéressent à la question des mélanges de PE en milieu professionnel et en population générale. C'est le cas de l'équipe de recherche européenne du projet EDC-Mixrisk qui étudie les effets des produits chimiques perturbant le système endocrinien, en se concentrant sur les mélanges de PE (53), ou de l'INRS qui mène des travaux de recherche afin de mieux connaître ces mélanges et de mieux les évaluer. Parmi les travaux de l'INRS, on retrouve des travaux sur les expositions professionnelles aux PE et cela dans de multiples secteurs d'activité. (37)

Conclusion

En termes simples, les PE sont des substances chimiques ou des mélanges de substances chimiques ayant une influence sur le système endocrinien et par conséquent le système hormonal. Bien que cette problématique autour des PE ait fait l'objet de multiples recherches depuis maintenant plusieurs années, la définition d'un PE demeure insuffisamment claire de même que leurs mécanismes d'action.

Ayant connu une évolution en termes de connaissances, d'études et de réglementation en population générale, cette problématique reste cependant, peu prise en compte en milieu professionnel et est encore négligée. C'est notamment le cas des mélanges de PE qui exposent les travailleurs à un phénomène de multi-expositions, encore difficile à étudier, évaluer et à appréhender compte tenu de la complexité de ces substances.

Lorsqu'ils sont en mélanges, les PE peuvent interagir entre eux soit par une additivité, une synergie, un antagonisme ou une potentialisation des effets. Ces interactions, ajoutés à une réponse non monotone, et à une difficulté de repérage complique l'évaluation de l'exposition de ces mélanges en milieu professionnel.

Ce mémoire propose donc un plan d'action dédiée aux industries ayant des travailleurs potentiellement exposés aux mélanges de PE, basé sur les outils existants permettant le repérage, l'identification le mesurage et l'évaluation de l'exposition à ces mélanges, la réglementation et principalement sur le principe de précaution permettant de prévenir l'exposition à ces derniers et les risques potentiels pour la santé des travailleurs.

Il ne fait donc aucun doute que les mélanges de PE sont préoccupants en milieu professionnel et doivent être traités en fonction des risques qu'ils posent, et en attendant que de nouvelles études et que de nouveaux outils facilitant l'évaluation de l'exposition et du risque de ces mélanges de PE ne soient disponibles, le principe de précaution et la prévention sont sans doute la meilleure solution permettant de prévenir l'exposition des travailleurs à ces mélanges et de préserver la santé des travailleurs potentiellement exposés à ceux-ci.

Un élargissement de la recherche et un accroissement des connaissances déjà disponible en termes de reconnaissance des PE, de leurs mécanismes d'actions mais aussi d'interactions entre PE est nécessaire voir indispensable.

En outre, le développement des outils existants et la création de nouveaux spécifiques aux mélanges de PE et aux multi-expositions, permettrait une nette évolution en termes d'évaluation de l'exposition des travailleurs et de prévention contre ces substances en milieu professionnel.

Bibliographie

1. Centre Leon Bernard. Perturbateurs endocriniens et risque de cancer. [En ligne] Cancer et environnement, 2021. [consulté le 10 juillet 2021]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/274-Perturbateurs-endocriniens.ce.aspx>
2. J.B. Henrotin. Besoins d'études épidémiologiques sur les effets de l'exposition à de(s) perturbateur(s)endocrinien(s) en entreprises. [Rapport de recherche] Notes scientifiques et techniques de l'INRS NS323, Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS). 2013, 196 p, hal-01420588
3. Ministère de la Transition écologique. Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens [En ligne]. Ecologie Gouv, 2021. [Consulté le 25 juillet 2021]. Disponible sur : <https://www.ecologie.gouv.fr/strategie-nationale-sur-perturbateurs-endocriniens>
4. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. ANSES's work and involvement in the area of endocrine disruptors.[En ligne] Anses, 2021.[Consulté le 25 juillet 2021]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/en/content/ansess-work-and-involvement-area-endocrine-disruptors>
5. Carson R., Darling, L., & Darling, L. Silent spring. Silent Spring. Boston : Cambridge, Mass.: Houghton Mifflin, 1962. Print.
6. Peakall D.B., p,p'-DDT: effect on calcium metabolism and concentration of estradiol in the blood. Science (New York, N.Y.).May 1970, 168 (3931), 592–594
7. Cohn BA, La Merrill M, Krigbaum NY, Yeh G, Park J-S, Zimmermann L, et al., 2015DDT Exposure in Utero and Breast Cancer. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. Aug 2015, 100(8):2865-72.
8. Chaussinand L, Les perturbateurs endocriniens. DESS de cosmétologie. Université de Québec à Chicoutimi. Déc 2015.

9. Demeneix B, Slama R. Endocrine disruptors: from scientific evidence to human health protection. Brussels: European Parliament, 2019.
10. Newbold RR. Lessons learned from perinatal exposure to diethylstilbestrol. *Toxicology and Applied Pharmacology*. sept 2004;199(2):142-50.
11. Schragger S, Potter B.E. Diethylstilbestrol exposure. *Am Fam Physician*. 2004 ;69(10):2395-400.
12. Multigner L, Kadhel P, Rouget F, Blanchet P, Cordier S. Chlordecone exposure and adverse effects in French West Indies populations. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2016;23:3-8.
13. Cannon SB, Veazey JM, Jackson RS, Burse VW, Hayes C, Straub WE, et al., 1978, EPIDEMIC KEPONE POISONING IN CHEMICAL WORKERS. *American Journal of Epidemiology*. juin 1978;107(6):529-37.
14. Bergman, Å, Heindel, J, Jobling, S. The state of the science of endocrine disrupting chemicals. United Nations Environment Programme, World Health Organization, 2012.
15. United States Environmental agency, What is Endocrine Disruption. [En ligne] US EPA, 2015. [Consulté le 31 juillet 2021]. Disponible sur: <https://www.epa.gov/endocrine-disruption/what-endocrine-disruption>
16. Institut National de recherche et de sécurité. Perturbateurs endocriniens : Définition - Mécanismes d'action - Risques.. INRS, 2021 [consulté le 1 août 2021]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/risques/perturbateursendocriniens/definition-mecanismes-action.html>
17. Johns Hopkins medicine. Hormones and the Endocrine System. [En ligne] Hopkins medicine, 2021. [consulté le 1 août 2021]. Disponible sur: <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/hormones-and-the-endocrine-system>

18. Damstra T, Barlow S, Bergman A. Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors. Geneva: International Programme on Chemical Safety (IPCS), World Health Organization, 2002
19. Pillière F., Bouslama M. Perturbateurs endocriniens contexte, dangers, sources d'exposition et prévention des risques en milieu professionnel, INRS, Référence en santé au travail. Dec 2016, n°92, 337-352.
20. Chemsec, Focus on endocrine disruptors. [En ligne]. SinList Chemsec, 2021. [consulté le 2 août 2021]. Disponible sur: <https://sinlist.chemsec.org/endocrine-disruptors/>
21. Desbiolles A, Gaillot J. Etat des lieux et des connaissances sur les perturbateurs endocriniens. Institut national du cancer. Juillet 2019.
22. Barbier G, Rapport du sénat sur les perturbateurs endocriniens, le temps de la précaution. Office parlementaire d'évaluation des choix scientifique et technologique. Juillet 2011.
23. Henrotin J.B. Perturbateurs endocriniens et preuves épidémiologiques en santé au travail: nécessité et défis méthodologiques. Environnement, Risques and Santé, John Libbey Eurotext, 2017, 16 (5), pp.479-490. hal-01655327
24. US Environmental Protection Agency. 2013. State of the science evaluation: Nonmonotonic dose responses as they apply to estrogen, androgen and thyroid pathways and EPA testing and assessment procedures. Washington (DC).
25. Costa EMF, Spritzer PM, Hohl A, Bachega TASS. Effects of endocrine disruptors in the development of the female reproductive tract. March 2014; 58(2):153-61.
26. Kabir ER, Rahman MS, Rahman I. A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health. Environmental Toxicology and Pharmacology. juill 2015; 40(1):241-58.

27. Fenichel P, Brucker-Davis F, Chevalier N. Perturbateurs endocriniens – Reproduction et cancers hormono-dépendants. *La Presse Médicale*. janv 2016 ;45(1):63-72.
28. Chevalier N, Fénichel P. Obésité, diabète de type 2 et perturbateurs endocriniens. *La Presse Médicale*. janv 2016;45(1):88-97.
29. Le Magueresse-Battistoni B. Perturbateurs endocriniens et perturbations métaboliques. *Médecine clinique Endocrinologie et diabète*. Jan 2018.
30. Brophy JT, Keith MM, Watterson A, Park R, Gilbertson M, Maticka-Tyndale E, et al. Breast cancer risk in relation to occupations with exposure to carcinogens and endocrine disruptors: a Canadian case-control study. *Environ Health*. Déc 2012 ;11(1):87.
31. Lerro CC, Koutros S, Andreotti G, Friesen MC, Alavanja MC, Blair A, et al. Organophosphate insecticide use and cancer incidence among spouses of pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Occupational and Environmental Medicine*. 2015;72(10):736-44.
32. Howdeshell KL, Wilson VS, Furr J, Lambright CR, Rider CV, Blystone CR, et al. A Mixture of Five Phthalate Esters Inhibits Fetal Testicular Testosterone Production in the Sprague-Dawley Rat in a Cumulative, Dose-Additive Manner. *Toxicological Sciences*. Sept 2008;105(1):153-65.
33. Eustache F, Mondon F, Canivenc-Lavier MC, Lesaffre C, Fulla Y, Berges R, et al. Chronic Dietary Exposure to a Low-Dose Mixture of Genistein and Vinclozolin Modifies the Reproductive Axis, Testis Transcriptome, and Fertility. *Environmental Health Perspectives*. 2009;117(8):8.
34. Delfosse V, Dendele B, Huet T, Grimaldi M, Boulahtouf A, Gerbal-Chaloin S, et al. Synergistic activation of human pregnane X receptor by binary cocktails of pharmaceutical and environmental compounds. *Environ Health Perspect*. Nov 2015;123(11):2015-22.

35. Delfosse V, Huet T, Harrus D, Granell M, Bourguet M, et al. Mechanistic insights into the synergistic activation of the RXR–PXR heterodimer by endocrine disruptor mixtures. PNAS January 5, 2021, 118 (1) e2020551118
36. Cravedi JP, Audebert M, Debrauwer L, Jamin E, Gamet-Payraastre L, et al. Les mélanges de contaminants: est-on capable d'en évaluer les risques?. Innovations Agronomiques, INRAE, 2012, 24, pp.49-56. hal-02645935
37. Institut National de recherche et de sécurité. Perturbateurs endocriniens : Cadre réglementaire - Risques. [En ligne]. INRS, 2021 [consulté le 5 août 2021]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/risques/perturbateurs-endocriniens/cadre-reglementaire.html>
38. European Chemicals Agency. Procédure d'autorisation. [En ligne] ECHA, 2021. [Consulté le 10 août 2021]. Disponible sur: <https://echa.europa.eu/fr/substances-of-very-high-concern-identification-explained>
39. Journal officiel de l'union européenne. Règlement (CE) n°1107/2009 du parlement Européen et du conseil concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques. 21 Octobre 2009.
40. Ministère des Solidarités et de la Santé. Perturbateurs endocriniens. [En ligne] Solidarité-santé Gouv, 2021 [consulté le 14 août 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/sante-et-environnement/risques-microbiologiques-physiques-et-chimiques/article/perturbateurs-endocriniens>
41. Ministère de la Transition écologique. Le programme sur les perturbateurs endocriniens [Internet]. Ecologie Gouv, 2021. [consulté le 14 août 2021]. Disponible sur: <https://www.ecologie.gouv.fr/programme-sur-perturbateurs-endocriniens>
42. Ministère de la Transition écologique et solidaire. Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens [En ligne]. Ecologie Gouv, 2021. [Consulté le 14 août 2021]. Disponible sur: <https://www.ecologie.gouv.fr/strategie-nationale-sur-perturbateurs-endocriniens>

43. Ministère de la Transition écologique et solidaire. Deuxième Stratégie Nationale sur les perturbateurs endocriniens (SNPE 2) [En ligne]. Ecologie Gouv, 2021. [Consulté le 14 août 2021]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/snpe2_-_document_complet.pdf
44. Bende K, Breidenbach E, Klemm U et al. Le principe de précaution en Suisse et au plan international. Document de synthèse du groupe de travail interdépartemental « Principe de précaution », août 2003.
45. Élaboration d'une liste de substances chimiques d'intérêt en raison de leur activité endocrine potentielle. Avis de l'ANSES Collective Expert Appraisal Report, Avril 2021
46. Endocrine Disruptor Lists. About the EDs Lists [En ligne] EDs lists, 2021 [Consulté le 17 août 2021]. Disponible sur: <https://edlists.org/about-this-site>
47. Endocrine Disruptor Lists. Les listes de EDL [En ligne] EDs lists, 2021 [Consulté le 17 août 2021]. Disponible sur: <https://edlists.org/the-ed-lists>
48. TEDX - The Endocrine Disruption Exchange. About the TEDX List [En ligne] TEDX, 2021. [Consulté le 15 août 2021]. Disponible sur: <https://endocrinedisruption.org/interactive-tools/tedx-list-of-potential-endocrine-disruptors/about-the-tedx-list>
49. Chemsec, What is the sin list ? [En ligne]. SinList Chemsec, 2021. [consulté le 16 août 2021]. Disponible sur: <https://sinlist.chemsec.org/what-is-the-sin-list/>
50. Institut National de recherche et de sécurité. MiXie France - Publications et outils.[En ligne]. INRS, 2021]. [Consulté le 17 août 2021]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/publications/outils/mixie.html>
51. Nicolas B, Binet S, Campo P, Clerc F, Coates L, La Rocca B, et al. MiXie, un logiciel d'évaluation des multi-expositions au travail. Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement. mai 2018;79(3):377-8.

52. Institut National de recherche et de sécurité. Altrex chimie - outil Inrs. [En ligne]. INRS, 2021 [Consulté le 16 août 2021]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/media.html?refINRS=outil13>
53. EDC-MixRisk - Safe chemicals for future generations. About EDC-MixRisk [En ligne]. EDC MixRisk [Consulté le 16 août 2021]. Disponible sur: <https://edcmixrisk.ki.se/aboutedcmixrisk/>
54. Institut National de recherche et de sécurité. Risques chimiques. Évaluation et prévention des risques chimiques. [En ligne]. INRS, 2021 [consulté le 12 août 2021]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/risques/chimiques/evaluation-risques.html>
55. Institut National de recherche et de sécurité. Mesure des expositions aux agents chimiques et biologiques. [En ligne]. INRS, 2021 [consulté le 18 août 2021]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/risques/mesure-expositions-agents-chimiques-biologiques/ce-qu-il-faut-retenir.html>
56. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation. Substitution des CMR [En ligne]. ANSES, 2021 [consulté le 18 août 2021]. Disponible sur : <https://www.substitution-cmr.fr/index.php?id=39>
57. Gayrard V et al, Oral Systemic Bioavailability of Bisphenol A and Bisphenol S in Pigs. Environmental Health Perspectives. July 2019, 127(7).
58. Institut National de Recherche pour l'Agriculture, l'Environnement. Le remplacement du bisphénol A par le bisphénol S conduit à augmenter l'exposition à une substance hormonale active [En ligne]. INRAE, 2018. [consulté le 19 août 2021]. Disponible sur: <https://www.inrae.fr/actualites/remplacement-du-bisphenol-bisphenol-s-conduit-augmenter-lexposition-substance-hormonalement-active>
59. Institut National de recherche et de sécurité. Protection collective contre les risques chimiques [En ligne]. INRS, 2021 [consulté le 18 août 2021]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/risques/chimiques/protection-collective.html>

60. Institut National de recherche et de sécurité. Prévention médicale des risques chimiques[En ligne]. INRS, 2021 [consulté le 18 août 2021]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/risques/chimiques/prevention-medicaled.html>

Table des annexes

Annexe I : Liste des substances retrouvés en industrie de fabrication de plastique

Annexe II : Liste de substances potentiellement PE retrouvées en industrie de fabrication de plastique (TEDX et ED lists)

Annexe I : Liste des substances retrouvés en industrie de fabrication de plastique

Nom de la substance	Nom alternative	n° CAS
(E)-crotonaldehyde	E-2-butenal; crotonaldehyde	123-73-9
1,1-bis(4-hydroxyphenyl)propane		1576-13-2
1,2,3-trichloropropane	allyl trichloride; glycerol trichlorohydrin; glyceryl trichlorohydrin; trichlorohydrin	96-18-4
1,3-butadiene	buta-1,3-diene; biethylene; bivinyll, butadiene; divinyll, erythrene; vinylethylene	106-99-0
1a-phenyl-4a-(1'-phenylethyl)tetralin	styrene trimer ST-2	28213-80-1
1a-phenyl-4e-(1'-phenylethyl)tetralin	styrene trimer ST-3	28213-80-1
1e-phenyl-4a-(1'-phenylethyl)tetralin	styrene trimer ST-4	28213-80-1
1e-phenyl-4e-(1'-phenylethyl)tetralin	styrene trimer ST-5	28213-80-1
2-aminoethanol	monoethanolamine; beta-aminoethanol; 2-ethanolamine; ethanolamine	141-43-5
2-benzotriazol-2-yl-4,6-di-tert-butylphenol	2-benzotriazol-2-yl-4,6-di-tert-butylphenol; 2-benzotriazol-2-yl-4,6-di-tert-butylphenol; 2-(Benzotriazol-2-yl)-4,6-ditert-butylphenol; HDBB	3846-71-7
2-ethylhexanoic acid	Hexanoic acid, 2-ethyl-	149-57-5
2-ethylhexanol	2-ethyl-1-hexanol	104-76-7

Nom de la substance	Nom alternative	n° CAS
2,2'-dihydroxy-4,4'-dimethoxybenzophenone	benzophenone-6	131-54-4
2,2',3,4,4',5',6-heptabromodiphenyl ether	PBDE-183	207122-16-5
2,2',4,4'-tetrabromodiphenyl ether	PBDE-47	5436-43-1
2,2',4,4'-tetrahydroxybenzophenone	benzophenone-2 (BP-2)	131-55-5
2,2',4,4',5-pentabromodiphenyl ether	PBDE-99	60348-60-9
2,2',4,4',5,5'-hexabromobiphenyl	PBB-153	59080-40-9
2,3-epoxypropanol	glycidol	556-52-5
2,4-di-t-butylphenol		96-76-4
2,4-dihydroxybenzophenone	benzophenone-1 (BP-1); resbenzophenone; (2,4-dihydroxyphenyl)phenyl-methanone	131-56-6
2,4-dinitrotoluene		121-14-2
2,4-diphenyl-1-butene	styrene dimer SD-2; (2,4-diphenyl-1-betene: misspelling)	n/a
2,4,6-triphenyl-1-hexene	styrene trimer ST-1 (2,4,6-triphenyl-1-hexane: misspelling)	28213-80-1
3-(dibutylamino)phenol		43141-69-1
3-iodo-2-propynylbutylcarbamate	IPBC	55406-53-6
3-phenylpropenal	3-phenyl-2-propenal; cinnamaldehyde; 3-phenyl-2-propen-1-al; 3-phenyl-2-propenaldehyde; 3-phenylacrolein; 3-phenylacrylaldehyde; benzylideneacetaldehyde;	104-55-2
3,3-bis(4-hydroxyphenyl)pentane		3600-64-4

Nom de la substance	Nom alternative	n° CAS
bisphenol F	BPF; bis(4-hydroxyphenyl)methane; 4,4'-methylenediphenol; 4,4'-methylenebis(phenol); 4,4'-dihydroxydiphenylmethane; bakelite	620-92-8
bisphenol S	BPS; 4,4'-sulfonylbisphenol ; 4,4'-sulfonyldiphenol	80-09-1
butyl benzyl phthalate	benzyl butyl phthalate (BBP)	85-68-7
butylated hydroxyanisole	BHA; t-butylhydroxyanisole; 2(3)-tert-butyl-4-hydroxyanisole	25013-16-5
butylated hydroxytoluene	BHT; 2,6-di-tert-butyl-4-hydroxytoluene; 2,6-bis(1,1-dimethylethyl)-4-methylphenol; 2,6-di-t-butyl-p-cresol	128-37-0
carbon disulfide	carbon disulphide	75-15-0
cereclor 56L		63449-39-8
chloroethylene	vinyl chloride; chloroethene; chloroethylene; ethylene monochloride; monochloroethene; monochloroethylene; VC; vinyl chloride monomer (VCM)	75-01-4
chloroform	methyl trichloride; trichloromethane	67-66-3
chloroprene	2-chloro-1,3-butadiene	126-99-8
chlorowax 500C		51990-12-6
chloroparaffin 40G		85422-92-0
cis-1,2-diphenyl cyclobutane	styrene dimer SD-3	n/a
crotonaldehyde		4170-30-3

Nom de la substance	Nom alternative	n° CAS
bis(4-hydroxyphenyl) sulfide	4,4'-dihydroxydiphenyl sulfide; 4,4'-dioxidyphenylsulfide; 4,4'-thiobisphenol; 4,4'-thiodiphenol; TDP; bis(4-hydroxyphenyl) sulfide; bis(p-hydroxyphenyl) sulfide	2664-63-3
bis(4-hydroxyphenyl)-2,2-dichloroethylene	BPC	79-97-0
bisphenol A	BPA; 2,2-bis(4-hydroxyphenyl)propane; 4,4'-isopropylidenediphenol; polycarbonate monomer	80-05-7
bisphenol A bischloroformate	BPACF	2024-88-6
bisphenol A diglycidyl ether	BADGE; 2,2'-bis(4-(2,3-epoxypropoxy)phenyl)propane; 2,2'-[(1-methylethylidene)bis(4,1-phenyleneoxymethylene)]bisoxirane	1675-54-3
bisphenol A dimethacrylate	bis-DMA	3253-39-2
bisphenol A ethoxylate diacrylate	BPA-EDA	64401-02-1
bisphenol AF	BPAF; 2,2-bis(4-hydroxyphenyl)perfluoropropane; 4,4'-(hexafluoroisopropylidene)diphenol	1478-61-1
bisphenol B	BPB; 2,2-bis(4-hydroxyphenyl)-n-butane	77-40-7
bisphenol C	2,2-bis(4-hydroxy-3-methylphenyl)propane; 3,3'-dimethylbisphenol A	79-97-0

Nom de la substance	Nom alternative	n° CAS
di(2-ethylhexyl)adipate	DEHA; di-(2-ethylhexyl) adipate; bis(2-ethylhexyl)adipate; bis(2-ethylhexyl)hexanedioate	103-23-1
di(2-ethylhexyl)phthalate	DEHP; bis(2-ethylhexyl)phthalate; phthalic acid di-(2-ethyl-hexyl) ester; di-sec-octyl phthalate	117-81-7
diallyl phthalate		131-17-9
dibutyl phthalate	DBP; di-n-butyl phthalate	84-74-2
dibutyltin	DBT; di-n-butyltin	1002-53-5
dibutyltin dichloride	DBT dichloride; di-n-butyltin dichloride	683-18-1
dibutyltin dilaurate	dibutyl tin dilaurate	77-58-7
dichloromethane	methylene dichloride; methylene chloride; methylene bichloride	75-09-2
dicyclohexyl phthalate	DCHP	84-61-7
diethanolamine		111-42-2
diethyl adipate		141-28-6
diethyl phthalate	DEP	84-66-2
diethylamine		109-89-7
diethylene glycol	2,2'-oxybisethanol; 1,5-dihydroxy-3- oxapentane;2,2'-oxybisethanol; 2,2'-oxydiethanol; bis(beta-hydroxyethyl) ether	111-46-6
dihexyl phthalate	DHP; di-n-hexylphthalate (DnHP)	84-75-3
diisobutyl adipate		141-04-8
dimethoxyethyl phthalate	bis(2-methoxyethyl) phthalate; 2-methoxyethylphthalate; di(methoxyethyl) phthalate; bis(2-methoxyethyl) phthalate	117-82-8
dimethyl phthalate		131-11-3

Nom de la substance	Nom alternative	n° CAS
diphenolic acid		126-00-1
diphenyl phthalate	DPhP	84-62-8
diphenyl-p-phenylenediamine		74-31-7
diphenyltin	DPT	1011-95-6
dipropyl phthalate	DPrP; di-n-propyl phthalate	131-16-8
ditridecyl phthalate		119-06-2
epichlorohydrin	1-chloro-2,3-epoxypropane	106-89-8
ethanol	ethyl alcohol	64-17-5
ethoxyquin		91-53-2
ethylene glycol	1,2-ethanediol	107-21-1
fentin hydroxide	triphenyltin hydroxide; fentin hydroxide; hydroxytriphenylstannane; fentin hydroxide; triphenylstannanol	76-87-9
formaldehyde		50-00-0
formamide		75-12-7
hexabromocyclododecane	HBCD; 1,2,5,6,9,10- hexabromocyclododecane	3194-55-6; 25637-99-4
hexachlorobenzene	HCB; perchlorobenzene	118-74-1
isoprene		78-79-5
medium-chain chlorinated paraffins	MCCPP; Alkanes, C14-17, chloro	85535-85-9
melamine	1,3,5-triazine-2,4,6-triamine	108-78-1
methoxyacetic acid	MAA	625-45-6
methoxyethyl mercury chloride	2-methoxyethylmercury chloride; neanthine; emisan 6	123-88-6
methyl acrylate		96-33-3
methyl ethyl ketone	MEK; 2-butanone	78-93-3

Annexe II : Liste de substances potentiellement PE retrouvées en industrie de fabrication de plastique (TEDX et ED lists)

Nom de la substance	Nom alternative	n° CAS	Liste ED lists	TEDX List	Identifié pour des effets sur la santé	Domaine réglementaire	Mise à jour
bisphenol A	BPA; 2,2-bis(4-hydroxyphenyl)propane; 4,4'-isopropylidenediphenol; polycarbonate monomer	80-05-7	Liste 1	Oui	Oui	REACH	22. juin 2019
bisphenol AF	BPAF; 2,2-bis(4-hydroxyphenyl)perfluoropropane; 4,4'-(hexafluoroisopropylidene)diphenol	1478-61-1	Liste 3	Oui	Oui	REACH	
bisphenol B	BPB; 2,2-bis(4-hydroxyphenyl)-n-butane	77-40-7	ND	Oui			05/05/2011
bisphenol C	2,2-bis(4-hydroxy-3-methylphenyl)propane; 3,3'-dimethylbisphenol A	79-97-0	ND	Oui			02/19/2015
bisphenol E	bis-E; 1,1-bis(4-hydroxyphenyl)ethane; bis(4-hydroxyphenyl)ethane; 4,4'-ethylidene-bisphenol	2081-08-5	ND	Oui			05/05/2011
bisphenol F	BPF; bis(4-hydroxyphenyl)methane; 4,4'-methylenediphenol; 4,4'-methylenebis(phenol); 4,4'-dihydroxydiphenylmethane; bakelite	620-92-8	ND	Oui			05/05/2011
bisphenol S	BPS; 4,4'-sulfonylbisphenol ; 4,4'-sulfonyldiphenol	80-09-1	ND	Oui			05/05/2011
butyl benzyl phthalate	benzyl butyl phthalate (BBP)	85-68-7	Liste 1	Oui	Oui (effet reproducteur masculin)	REACH	3/20/2017
butylated hydroxyanisole	BHA; t-butylhydroxyanisole; 2(3)-tert-butyl-4-hydroxyanisole	25013-16-5	Liste 2	Oui	ND	Cosmétiques	09/23/2013

Nom de la substance	Nom alternative	n° CAS	Liste ED lists	TEDX List	Identifié pour des effets sur la santé	Domaine réglementaire	Mise à jour
butylated hydroxytoluene	BHT; 2,6-di-tert-butyl-4-hydroxytoluene; 2,6-bis(1,1-dimethylethyl)-4-methylphenol; 2,6-di-t-butyl-p-cresol	128-37-0	Liste 2	Oui	Oui	REACH et cosmétiques	10/23/2013
carbon disulfide	carbon disulphide	75-15-0	Liste 2	Oui	ND	REACH	03/20/2017
dichloromethane	methylene dichloride; methylene chloride; methylene bichloride	75-09-2	Liste 2	Oui	Oui	REACH	04/04/2018
dicyclohexyl phthalate	DCHP	84-61-7	Liste 1 et 2	Oui	Oui	REACH	07/15/2011
dipentyl phthalate	DPP; DPeP; DnPP; di-n-pentyl phthalate; diamyl phthalate	131-18-0	Liste 3	Oui	Oui	REACH	08/07/2014
di(2-ethylhexyl)phthalate	DEHP; bis(2-ethylhexyl)phthalate; phthalic acid di-(2-ethyl-hexyl) ester; di-sec-octyl phthalate	117-81-7	Liste 1	Oui	Oui	REACH	03/20/2017
dibutyl phthalate	DBP; di-n-butyl phthalate	84-74-2	Liste 1	Oui	ND	REACH	03/20/2017
dichloromethane	methylene dichloride; methylene chloride; methylene bichloride	75-09-2	Liste 2	Oui	ND	REACH	04/04/2018
dicyclohexyl phthalate	DCHP	84-61-7	Liste 1 et 2	Oui	Oui	REACH	07/15/2011
diethyl phthalate	DEP	84-66-2	ND	Oui	ND	ND	03/20/2017
tetrabromobisphenol A	TBBPA; 3,3',5,5'-tetrabromobisphenol A; 2,2',6,6'-tetrabromobisphenol A	79-94-7	Liste 2	Oui	Oui	REACH	8/4/2014
diisobutyl adipate		141-04-8	ND	Oui	ND	ND	01/20/2017
styrene		100-42-5	ND	Oui	ND	ND	03/20/2017
methyl ethyl ketone	MEK; 2-butanone	78-93-3	Liste 2	Oui	Oui	REACH	

Mélanges de perturbateurs endocriniens en milieu professionnel : vers une meilleure évaluation de l'exposition.

Les **perturbateurs endocriniens** (PE) sont la cible de nombreux débats et de recherches sur ses potentiels effets sur la santé publique. Cependant, alors que les travailleurs sont quotidiennement exposés à de multiples PE retrouvés le plus souvent sous forme de **mélanges** et cela à des concentrations plus ou moins élevées, peu d'études et de projets en milieu professionnel ont été réalisés. Par conséquent, ce manque d'informations et d'études, complique le repérage et l'**évaluation de l'exposition** des travailleurs à ces mélanges. En outre, des **outils** existant pour l'évaluation des risques chimiques tels que la réglementation, les stratégies et programmes nationaux, les outils techniques, et les mesures de **prévention** sont disponibles afin d'évaluer et de réduire l'exposition des travailleurs et les risques potentiels de ces substances. Ainsi, un plan d'action dédié aux mélanges de PE se basant sur le **principe de précaution** et utilisant les outils existants est proposé aux industries exposant leurs travailleurs à ces mélanges, et cela dans le but de permettre aux employeurs de détecter au plus tôt, d'évaluer et de prévenir au maximum les expositions de leurs employés aux cocktails de PE.

Mots clés : perturbateurs endocriniens, mélanges, évaluation de l'exposition, prévention, principe de précaution

Endocrine disruptors (EDs) are the target of many debates and research on their potential effects on public health. However, while workers are daily exposed to multiple EDs, most often found in complex **mixtures** and at varying concentrations, few studies and projects in the workplace have been carried out. Consequently, this lack of information and studies complicates the identification and consequently the **exposure assessment** to these mixtures. However, many tools for the assessment of chemical risks such as regulations, strategies and programs, technical tools, and **preventive measures** are available. In order to assess worker exposure and the potential risks of these substances. Thus, an action plan dedicated to EDs mixtures based on the **precautionary principle** and using existing tools is proposed to industries exposing their workers to these mixtures, with the aim of enabling employers to detect at most early, to assess and prevent their employees' exposure to EDs cocktails as much as possible.

Key words: Endocrine disruptors, mixtures, exposure assessment, precautionary principle, preventive measures