

Perturbateurs endocriniens : contexte, dangers, sources d'exposition et prévention des risques en milieu professionnel

EN RÉSUMÉ

Les perturbateurs endocriniens (PE) sont des substances chimiques ou des mélanges, d'origine naturelle ou artificielle, susceptibles de modifier le fonctionnement du système endocrinien. Les PE avérés ou suspectés tels que bisphénols, phtalates, parabènes, polychlorobiphényles, polybromés, perfluorés, pesticides... sont retrouvés dans de nombreux secteurs d'activité. Ils sont caractérisés par des modes d'action encore mal connus et sont soupçonnés d'être à l'origine d'une multitude d'effets chez l'homme. La démarche de prévention des risques liés à leur exposition doit être analogue à celle visant à réduire les expositions aux produits CMR.

AUTEURS :

F. Pillière¹, M. Bouslama²

* Département Études et assistance médicales, INRS

** Département Études, veille et assistance documentaires, INRS

MOTS CLÉS

Perturbateur endocrinien /
Produit chimique /
Risque chimique /
Disrupteur endocrinien



© Serge Morillon/INRS

Les perturbateurs endocriniens (PE) sont des substances chimiques ou des mélanges, d'origine naturelle ou artificielle, susceptibles de modifier le fonctionnement du système endocrinien ; ils sont suspectés de provoquer des effets sur la santé humaine à type d'atteintes du système reproducteur, d'anomalies du développement, de cancers hormono-dépendants, de pathologies thyroïdiennes, de troubles métaboliques...

La question des effets sur la santé chez l'homme de substances ayant des propriétés de perturbation endocrinienne émerge depuis peu. Plusieurs rapports d'instances officielles nationales ou européennes produits ces dernières années ont attiré l'attention sur cette question [1 à 4].

Cette problématique de la « perturbation endocrinienne » est surtout associée, dans l'opinion publique, à des risques pour la santé et pour

Perturbateurs endocriniens :

contexte, dangers, sources d'exposition et prévention des risques en milieu professionnel

l'environnement. Les risques professionnels ne sont cependant pas à négliger : les travailleurs sont susceptibles d'être exposés, et ce parfois de façon importante, à un grand nombre de substances potentiellement perturbatrices endocriniennes.

Cet article se propose de faire le point sur la question des perturbateurs endocriniens en lien avec l'exposition professionnelle. Après un rappel du contexte, les effets potentiels sur la santé liés aux PE seront détaillés. Les sources d'exposition et secteurs d'activité où les PE sont susceptibles d'être rencontrés ainsi que les grandes lignes de la prévention et le rôle du médecin du travail y seront présentés.

DÉFINITION, CONTEXTE ET CADRE RÉGLEMENTAIRE

DÉFINITION

Le concept de « *perturbation endocrinienne* » est un concept relativement récent apparu au début des années 90.

Les critères de définition scientifique des PE sont encore en cours d'adoption par la Commission européenne (non encore publiés au *Journal Officiel de l'UE* en octobre 2016) ; celle-ci travaille en lien avec d'autres autorités des États membres afin de tenter d'identifier les critères pertinents pour définir et classer ces substances. Ces critères auraient dû être adoptés en décembre 2013 par la Commission européenne (pour n'avoir pas respecté cette date, cette dernière a été condamnée en 2015). Deux projets d'actes législatifs (ou projets de règlement) de la Commission européenne (l'un conformément au règlement UE sur les biocides et l'autre conformément

au règlement UE sur les produits phytopharmaceutiques) ont été publiés le 15 juin 2016 sur « *les critères scientifiques pour la détermination des propriétés perturbant le système endocrinien* » [5]. La Commission propose d'approuver la définition de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et précise de quelle manière un PE devrait être identifié. Ces deux projets doivent être adoptés par la Commission selon les procédures en vigueur (examen par un groupe d'experts des États membres, vote des États membres) et supposent l'intervention du Parlement européen et du Conseil. À noter qu'étant donné qu'il s'agit d'un règlement (et non d'une directive), ils seront directement applicables en droit français sans transposition.

La définition proposée par l'OMS en 2002 est la suivante : « *un perturbateur endocrinien (PE) désigne une substance (ou un mélange) exogène qui altère la (les) fonction(s) de l'appareil (du système) endocrinien et induit en conséquence des effets nocifs (adverses) sur la santé d'un organisme intact, ou de ses descendants, ou au sein de (sous-)populations* » [4].

Cette définition a été complétée par la notion de perturbateur endocrinien **potentiel** : « *un perturbateur endocrinien potentiel est une substance (ou un mélange) exogène, possédant des propriétés susceptibles d'induire une perturbation endocrinienne dans un organisme intact, ou chez ses descendants ou au sein de (sous-)populations* » [4].

Il existe d'autres définitions telles celle de l'EPA (*Environmental Protection Agency*) de 1996 qui précise qu'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 ».

À noter que l'ANSES, dans un avis relatif à la définition de critères scientifiques définissant les perturbateurs endocriniens publié en juillet 2016 [6], propose, entre autres, de distinguer les PE en 3 catégories : PE « avérés », PE « présumés » et PE « suspectés », en similitude avec les catégories cancérigènes, mutagènes et reprotoxiques (CMR) du règlement CLP (*Classification, Packaging and Labelling*) ; l'ANSES s'appuie sur la définition OMS/IPCS (*International Programme on Chemical Safety*) d'un PE tout en reflétant le niveau d'incertitude.

CONTEXTE

En France, les PE font l'objet d'une attention particulière des pouvoirs publics (avec sollicitations des agences sanitaires).

Dès 2005, un Programme national de recherche sur les perturbateurs endocriniens (PNRPE) a été créé par le ministère chargé de l'Environnement pour soutenir et encourager la recherche fondamentale sur les questions de perturbation endocrinienne [9].

Par ailleurs, la France a été le premier pays à se doter d'une Stratégie nationale sur les PE (SNPE) en avril 2014, afin de réduire l'exposition de la population, et notamment celle de la population sensible, aux PE. Cette stratégie s'articule autour de différents axes comme la pérennisation du soutien à la recherche sur les PE, la poursuite des démarches de surveillance dans la population et dans l'environnement, la mise en œuvre d'un programme d'expertise sur les substances, la prise en compte des PE dans la réglementation, notamment au niveau européen, et le renforcement de l'infor-

mation du public, en particulier des personnes vulnérables et des professionnels... Elle prévoit de pérenniser et soutenir le PNRPE.

Dans le troisième **Plan santé au travail** 2016-2020 (PST3), les PE sont cités comme étant un risque émergent prioritaire. La prévention de l'exposition aux produits chimiques, et en particulier aux perturbateurs endocriniens, ainsi que l'amélioration des pratiques professionnelles, y figurent parmi les priorités. L'action 1.12 de ce PST3 prévoit « de renforcer la connaissance des expositions professionnelles aux PE » et « de mettre en place une action d'information concernant les PE les plus identifiés sur les lieux de travail comme le Bisphénol A » ; tandis que l'action 1.13 prévoit « de soutenir au niveau européen la stabilisation d'une définition commune des PE » [10].

Dans le troisième **Plan national santé environnement** 2015-2019 (PNSE3), une des actions consiste à « soutenir activement l'adoption d'une définition et de critères réglementaires européens pour les PE » et plusieurs autres actions sont proposées sur la thématique des PE [11].

Au sein de l'ANSES, a été créé en 2009 (sur demande du ministère chargé de la Santé), un groupe d'experts sur les PE afin d'évaluer les risques pour les utilisateurs de différentes substances suspectées PE ou classées reprotoxiques de catégorie 2 (règlement européen CLP) présentes dans les produits de consommation courante, et dont certaines sont utilisées dans des environnements professionnels. L'ANSES formule des recommandations visant à réduire l'exposition des femmes enceintes à ces substances, notamment en milieu de travail.

Au niveau international, il existe une préoccupation importante de la part de la communauté scientifique sur la question des PE [12].

En Europe, de nombreux travaux de recherche ont été menés par plusieurs directions de la Commission européenne. En 2014 a été créé un groupe informel « Perturbateurs Endocriniens » (ED-EG, *Endocrine Disruptor Expert Group*) au sein de l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA, *European Chemicals Agency*) pour faciliter l'évaluation des PE. Ce groupe travaille notamment sur les substances du règlement REACH (*Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals*), dont on peut prévoir qu'elles seront identifiées comme « extrêmement préoccupantes » (SVHC, *Substance of Very High Concern*) en raison de leurs propriétés de perturbation endocrinienne (avec des conséquences en termes d'information, voire de demande d'autorisation au titre de l'annexe XIV).

Aux États-Unis, l'EPA dispose d'un programme de recherche sur les perturbateurs endocriniens afin d'améliorer leur identification et l'évaluation de leurs effets (« *Endocrine Disruptor Screening Program* ») [13].

À noter également, la publication récente de nombreux rapports sur les PE [2, 4, 14, 15].

CADRE RÉGLEMENTAIRE

Bien que les projets de « *critères scientifiques pour la détermination des propriétés perturbant le système endocrinien* » n'aient pas encore été adoptés par la Commission Européenne, la prise en compte des effets des PE a été intégrée dans l'ensemble de la réglementation européenne pertinente [16, 17].

Dès 2006, dans le cadre du règle-

ment communautaire REACH (règlement (CE) n° 1907/2006 du 18 décembre 2006), un système d'autorisation et de restriction particulier est mis en place pour les substances considérées comme « extrêmement préoccupantes ». Il s'agit des substances CMR de catégorie 1 et 2, mais aussi de celles qui sont persistantes, sujettes à bioaccumulation et de toutes celles qui ont des propriétés de perturbation endocrinienne et pour lesquelles on dispose de preuves scientifiques de probables effets graves sur la santé humaine ou l'environnement. Plus récemment, dans les règlements relatifs aux produits phytopharmaceutiques (règlement (CE) n° 1107/2009 du 21 octobre 2009) et aux produits biocides (règlement (CE) n° 528/2012 du 22 mai 2012), ne sont pas approuvées les substances actives considérées comme ayant des propriétés perturbant le système endocrinien pouvant être néfastes pour l'homme, ou désignées en tant que substances possédant des propriétés perturbant le système endocrinien, conformément au règlement REACH.

CARACTÉRISATION DES EFFETS

MÉCANISMES D'ACTION ET MODES D'ACTION DES PE

Les mécanismes d'action des PE, encore mal connus, sont complexes et vont au-delà de la simple action sur les récepteurs hormonaux ou sur un organe spécifique. Les mécanismes d'action associés aux PE souvent rapportés sont :

- imiter l'action d'une hormone naturelle en se substituant à elle avec possibilité d'une inhibition de

Perturbateurs endocriniens :

contexte, dangers, sources d'exposition et prévention des risques en milieu professionnel

la biosynthèse des hormones ;

- empêcher la fixation d'une hormone sur son récepteur au niveau des cellules cibles et bloquer ainsi l'action de ces hormones ;

- perturber la synthèse, le transport, l'excrétion ou la régulation d'une hormone naturelle (estrogènes, testostérone...) ou de son récepteur [18].

Mais d'autres mécanismes d'action existent ou sont évoqués : les PE peuvent entrer en compétition dans la liaison à des protéines de transport ou altérer le métabolisme intracellulaire des hormones, moduler l'expression des co-activateurs des récepteurs nucléaires, modifier l'expression de gènes à travers des mécanismes épigénétiques...

Il est nécessaire de souligner qu'une perturbation endocrinienne n'est pas un effet toxique en soit, mais un mécanisme d'action entraînant un effet et, sous certaines conditions, un effet nocif [19]. De fait, les effets observés peuvent être la conséquence de la mise en jeu de mécanismes de signalisation, de régulation et d'action physiologique très différents des mécanismes de toxicité classique conduisant au dysfonctionnement ou à la mort cellulaire [20, 21]. C'est pourquoi, l'identification des propriétés endocriniennes d'une substance (*in vitro* ou *in vivo*) n'implique pas automatiquement un effet nocif pour l'organisme humain : le système endocrinien disposant de systèmes de régulation, il existe vraisemblablement des phases adaptatives situées entre l'état normal et l'état pathologique, caractérisées par des variations des paramètres biologiques demeurant sous contrôle homéostatique [16].

Par ailleurs, toutes les substances toxiques sur la reproduction ne

sont pas nécessairement des PE ; par exemple certains éthers de glycol ne sont pas des PE car ils ont une action toxique directe sur les organes de la reproduction, sans interagir sur le système endocrinien.

Certains modes d'action des PE (ou particularités d'action) pourraient faire que les règles classiques de la toxicologie (du type la « *dose fait le poison* ») pour appréhender les effets d'une substance, ne soient pas applicables.

Parmi les modes d'action suspects des PE [1, 15, 16, 20 à 25], on peut citer :

- la question des effets à faibles doses, avec, dans certaines situations, des faibles doses qui peuvent avoir un impact plus important pour la santé qu'une dose élevée, en particulier si cette exposition intervient à un moment spécifique de la vie. Ainsi, la survenue d'effets pour des concentrations plus faibles que celles repérées en toxicologie classique et les effets à faibles doses de substances PE peuvent ne pas être prédits à partir des expérimentations menées à doses élevées ;

- celle des relations dose-réponse particulières (non linéaires ou non monotones) se présentant comme une courbe en U ou en U inversé par exemple, régulièrement décrites pour les PE. Ainsi, dans certaines situations, de faibles doses peuvent avoir un impact plus important qu'une dose élevée. En termes d'évaluation de risques, les fortes doses ne pourraient pas être utilisées pour fixer avec fiabilité les effets d'une faible dose d'exposition, ce qui constitue une source de confusion pour les évaluateurs de risques. L'hypothèse mécanistique pour les PE de l'existence d'effets à faible dose et de l'absence de relation dose-réponse monotone rend plus difficile l'établissement de valeur seuil sans effet [22] ;

- la problématique des effets de mélanges de substances, notamment l'« *effet cocktail* » lié à l'action combinée de substances chimiques, pourrait être à l'origine d'effets de PE inattendus. Par exemple, chez le fœtus de rat, trois phtalates différents qui individuellement n'induisent aucun hypospadias (malformations de l'urètre) peuvent en combinaison induire des hypospadias chez la moitié des ratons [23] ;

- la question de l'existence de « *fenêtre d'action spécifique* » (ou « *fenêtre de vulnérabilité* », ou « *fenêtre d'exposition* ») rattachée à une substance se présente comme une préoccupation déterminante pour évaluer les effets de PE. Suivant les périodes d'exposition en période périnatale, dans l'enfance ou à l'âge adulte, et en fonction des propriétés de PE, les effets pourront s'avérer différents. Par exemple, certains phtalates sont supposés agir comme PE principalement par interférence avec le système hormonal mâle par un mécanisme anti-androgénique avec des effets sur le développement des tissus et organes sensibles aux androgènes (comme les testicules, la prostate...). Les moments les plus critiques pour ces effets sont les périodes de développement du système reproducteur (gestation, lactation, puberté) ;

- la survenue d'effets différés à l'âge adulte suite à des expositions à des PE pendant la grossesse ou à la puberté qui est soupçonnée ; la possibilité d'effets multigénérationnels (effets sur la 1^{re} génération) voire transgénérationnels (effets persistants sur la 2^e génération et suivantes) suite à des expositions durant la vie périnatale (*in utero*) est posée. Par exemple le Distilbène® (ou diéthylstilbestrol ou DES), un œstrogène de synthèse,

a été utilisé dans le traitement des femmes enceintes jusqu'à la fin des années 70 en France. Il a entraîné chez les descendants de mères traitées des stérilités, des cancers de l'appareil reproducteur chez les filles et une incidence accrue d'hypospadias, de cryptorchidies (malpositions des testicules) et d'anomalies du spermogramme chez les garçons [26].

Ainsi, les PE sont identifiés plutôt par leurs modes d'action qu'uniquement par leurs effets.

Afin d'aider à détecter les effets de type perturbateur endocrinien, l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) a établi un guide incluant des lignes directrices des protocoles d'essais toxicologiques et écotoxicologiques [14]. Chez l'animal *in vivo*, le test utéro-trophique permet de mettre en évidence les propriétés œstrogéniques ou anti-œstrogéniques du produit testé. Le test de Hershberger permet de détecter l'activité androgénique ou anti-androgénique du produit testé. D'autres examens tels des dosages hormonaux (FSH, LH, testostérone...) ou la mesure de la distance anogénitale (réduite, c'est un critère de féminisation chez le petit mâle) peuvent être réalisés.

À noter que les modèles animaux ne sont pas toujours pertinents pour extrapoler les résultats d'études *in vivo* à l'homme, en particulier en raison de la spécificité d'espèces, de conditions d'exposition et de doses différentes. Il faut donc être très prudent dans l'interprétation de ce type d'études, extrapoler les données animales à l'homme est particulièrement difficile pour les PE.

Des tests *in vitro* (test de liaison à différents types de récepteurs aux œstrogènes...), permettant d'évaluer la capacité de liaison d'une

molécule à des récepteurs hormonaux, existent également. Ces tests permettent d'identifier l'activité endocrinienne d'une molécule, sans pour autant déterminer un effet nocif. Toutefois, la pertinence du constat *in vitro* doit être confirmée *in vivo* et chez l'homme.

D'autres tests permettent d'évaluer les effets toxiques des substances chimiques. Cependant, le protocole de ces tests (période d'exposition, choix des doses...) ne permet pas forcément d'observer les effets délétères d'un PE.

La grande diversité des effets de ces substances et la complexité du système hormonal ne permettent pas de disposer à l'heure actuelle d'une stratégie définitive pour identifier un PE.

EFFETS POTENTIELS SUR LA SANTÉ CHEZ L'HOMME

Les résultats des nombreuses études expérimentales permettent d'évoquer l'impact de substances chimiques sur le système endocrinien chez l'animal. Concernant l'espèce humaine, même si les PE sont aujourd'hui soupçonnés d'être à l'origine d'une multitude de pathologies [27, 28], il est très difficile d'établir un lien causal entre l'exposition aux PE et la survenue de pathologies. De plus, prédire les effets des PE est rendu complexe en raison de leurs modes ou particularités d'action. Cependant, des inquiétudes sur l'implication de PE chez l'homme dans la survenue de pathologies sont posées à partir de certaines données épidémiologiques [8, 20, 21].

Les PE sont susceptibles d'agir au niveau de différents organes ou tissus (organes reproducteurs, thyroïde, glande mammaire, pancréas, cerveau, tissus adipeux, mais aussi intestin, os, foie, peau, système immunitaire, système cardiovas-

culaire...) et ce, par le biais notamment des récepteurs hormonaux ; leurs effets varient en fonction de l'âge des individus exposés.

Un des exemples les plus connus est celui du Distilbène® dont les effets sont une preuve solide de la possibilité d'effets de type PE chez l'homme.

Une augmentation récente du nombre de nouveaux cas de certains cancers, principalement les cancers hormono-dépendants (cancers du sein et de la prostate surtout, mais aussi du testicule, des ovaires...), est observée [1, 16, 21, 29]. L'implication de PE dans leur survenue, quoique fortement suspectée, reste à démontrer. Par exemple, des études épidémiologiques ont montré des associations entre l'exposition professionnelle aux pesticides et les cancers hormono-dépendants [30].

Des préoccupations existent aussi sur la santé reproductive masculine à travers la diminution de la qualité du sperme et l'hypofertilité, la baisse de la testostérone, les malformations congénitales de l'appareil urogénital (hypospadias, cryptorchidie). Le concept de syndrome de dysgénésie testiculaire (SDT) qui regroupe malformations de l'appareil urogénital mâle, diminution de la qualité du sperme, hypofertilité et tumeurs des cellules germinales testiculaires est évoqué par certains auteurs comme une entité pathologique pouvant avoir des causes communes entre autres à certaines substances chimiques rencontrées dans l'environnement [16, 21]. Les PE possiblement incriminés seraient essentiellement des analogues ou des antagonistes des hormones stéroïdiennes sexuelles mais les preuves expérimentales établissant la réalité du SDT restent encore fragiles [20].

Perturbateurs endocriniens :

contexte, dangers, sources d'exposition et prévention des risques en milieu professionnel

Des interrogations existent également sur la santé reproductive féminine, notamment avec des pathologies telles que puberté précoce, troubles de la fécondité et de la fertilité, endométriose, ovaires polykystiques..., dont on suspecte qu'elles pourraient résulter d'effets de perturbation endocrinienne [16, 31].

Des soupçons sur des troubles du développement du fœtus et de l'enfant susceptibles d'être entraînés par des PE existent : faible poids de l'enfant à la naissance, prématurités, troubles du comportement [32, 33].

Les effets suspectés des PE ne se limitent pas aux questions de reproduction et de développement. Des effets sur les équilibres métaboliques, comme l'obésité et le diabète insulino-dépendant sont suspectés [16, 34]. Plusieurs PE sont évoqués (bisphénol A, dioxines...) dans des associations avec la survenue de maladies cardiovasculaires, métaboliques et avec l'augmentation du poids à l'âge adulte notamment lorsque l'exposition a eu lieu pendant la période périnatale [35]. Des perturbations de la fonction thyroïdienne liés à des PE sont aussi rapportées [36].

SOURCES D'EXPOSITION

En l'absence d'étiquetage spécifique pour les PE, leur repérage en milieu professionnel n'est pas toujours aisé.

Les PE potentiels ou avérés se retrouvent dans une grande diversité de produits de la vie quotidienne (produits d'entretien, emballages, cosmétiques, plastiques, jouets, téléphones, équipements médicaux...). Ils appartiennent à de nombreuses familles chimiques comme les bisphénols, phtalates,

alkylphénols, parabènes, polychlorobiphényles, dioxines, polybromés, perfluorés, pesticides, métaux lourds... [37, 38]. Ils peuvent être sous forme de matières premières tels que des plastifiants et/ou monomères dans la plasturgie, de substances rentrant dans la composition de produits utilisés aux postes de travail (peintures, colles, vernis, essences, produits d'entretien...) ou de déchets ou sous-produits émis par des procédés mis en œuvre dans l'entreprise (polychlorobiphényle – PCB) libérés lors du démantèlement des anciens transformateurs électriques...).

Une liste de substances « PE avérées » ou « PE suspectées » a été établie par la Commission européenne, en octobre 2015, et comprend environ 200 PE avérés et 125 PE suspectés [39]. D'autres listes existent comme celle du SIN (*Substance It Now*) éditée par Chemsec (organisation non gouvernementale travaillant sur les risques chimiques) qui comprenait, en avril 2016, 94 substances PE avérées ou suspectées [40].

L'ANSES a lancé des travaux d'évaluation du risque d'une vingtaine de substances identifiées comme préoccupantes au regard de leur action PE. Parmi celles-ci, se trouvent le méthyl-tert-butyléther (ou MTBE), le cis-1(3-chloroallyl)-3,5,7-triaza-1-azonia adamantane chlorure (ou cis-CTAC), un ammonium quaternaire utilisé comme conservateur, le toluène, le n-hexane, l'ortho-phénylphénol utilisé comme biocide, désinfectant, conservateur...

Dans une note scientifique et technique de l'INRS sur les besoins d'études épidémiologiques sur les effets de l'exposition à des PE en entreprises, une centaine de substances ou classes de substances est mentionnée comme suspectée de propriétés perturbatrices endocriniennes [37].

Au total, parmi les substances PE suspectées et les secteurs d'activité où elles peuvent être retrouvées, on peut citer :

- les bisphénols A et S (BPA, BPS) présents dans les tickets de caisse (papiers thermiques) utilisés dans les secteurs du commerce et de la grande distribution, dans l'imprimerie mais aussi dans la fabrication et/ou la transformation de résines époxydiques et de polycarbonates [41, 42] ;
- certains phtalates (comme le diéthylhexylphthalate ou DEHP, le di-n-butylphthalate ou DBP, le diéthylphthalate ou DEP...) plastifiants aux propriétés anti-androgéniques chez l'animal qui peuvent être utilisés dans des secteurs comme la fabrication et la transformation de matériaux plastiques ;
- des produits cosmétiques, susceptibles de contenir des molécules suspectées d'être des PE (alkylphénols, parabènes, filtres UV ou phtalates, parfums), peuvent être retrouvés dans les secteurs des cosmétiques, de la parfumerie, de la coiffure, de l'esthétique [43] ;
- les composés perfluorés (comme l'acide perfluorooctanoïque ou PFOA...) ou des retardateurs de flammes polybromés (polybromodiphényléther ou PBDE...) peuvent être retrouvés dans les secteurs de la fabrication ou du recyclage de matériels électroniques, du textile et de l'ameublement, dans l'industrie des plastiques et la chimie... ;
- les produits phytosanitaires (avec certains pesticides comme les pyréthrinoides de synthèse) utilisés dans le secteur agricole ou l'entretien des espaces verts ;
- des biocides (comme l'acide borique...) dans la fabrication, la formulation ou l'utilisation de produits contenant des conservateurs biocides ou à usage biocide ;
- les métaux lourds, les polychlorobiphényles (PCBs), les dioxines

retrouvés dans le secteur des déchets avec le traitement, l'élimination et le recyclage ;

- sans oublier les sous-produits de dégradation, tels des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) dont le benzo[a]pyrène, émis lors de divers procédés (cokerie, fonderie, épandage routier, usinage, nettoyage des fours et tuyauteries...);

- mais aussi des additifs alimentaires antioxydants (Buthylhydroxyanisol ou BHA), des additifs pour essence (comme le MTBE, l'éthyl tert-butyl éther ou ETBE), des monomères utilisés comme intermédiaires de synthèse (résorcinol, épichlorhydrine...).

En milieu de travail, très peu d'études spécifiques sur les conséquences d'une exposition aux PE sont disponibles. Pourtant, les expositions y sont le plus souvent multiples, parfois importantes, par voies tant inhalatoire, digestive (défaut d'hygiène) que cutanée [17, 37, 44 à 46].

Le nombre de salariés exposés aux PE dans le cadre du travail en France n'est pas précisément connu mais il est probablement très élevé au regard de la diversité des substances perturbatrices endocriniennes potentielles et des secteurs d'activité concernés.

Par ailleurs, l'évaluation du danger lié à l'exposition aux PE est complexe en raison de la difficulté de leur repérage, de certains modes d'action des PE et de leurs effets qui ne sont pas spécifiques et peuvent être provoqués par des agents chimiques d'utilisation répandue en milieu professionnel. À cela viennent s'ajouter les données parfois limitées sur les expositions professionnelles à ces substances.

La plupart des études sur les effets des PE a été réalisée en population générale. En milieu de travail, le faible nombre d'études épidémiologiques sur les PE est probable-

ment dû aux spécificités liées aux expositions aux PE (faibles doses, fenêtre d'exposition...). Quelques études sur les conséquences pour la santé d'une exposition aux PE sont cependant disponibles.

L'annexe I, pp. 37 à 43, présente un aperçu des différentes études épidémiologiques sur la relation entre l'exposition professionnelle aux PE et les effets sur la santé. Les études citées dans ce tableau ne sont pas exhaustives, la recherche ayant été effectuée avec le terme « *occupational exposure* » combiné uniquement avec le terme général « *endocrine disruptor* » dans Pubmed et la base de données INRS biblio, et non avec chaque substance identifiée comme PE.

L'exposition professionnelle aux PE est évaluée le plus souvent de manière qualitative et rétrospective, soit par une matrice emploi-exposition ou un questionnaire lorsqu'il s'agit d'études cas-témoins, soit par des mesures de biomarqueurs d'exposition, notamment dans le cas des études portant sur des modifications hormonales. Les erreurs de classification liées à l'évaluation rétrospective et qualitative avec les matrices emploi-exposition et l'absence de prise en compte de facteurs d'ajustement dans certaines études ne permettent en aucun cas d'établir une relation causale entre l'exposition professionnelle à un perturbateur endocrinien et les effets sur la santé.

MESURES DE PRÉVENTION DES RISQUES

DÉMARCHE DE PRÉVENTION DES RISQUES

Il n'existe pas, à ce jour, de réglementation spécifique applicable en tant que telle aux PE. La prévention des risques liés à ces substances ré-

pond en conséquence aux mêmes exigences que toute démarche de prévention des risques chimiques, en entreprise. Elle est analogue à celle visant à supprimer les risques ou, à défaut, à réduire les expositions aux produits CMR et s'appuie sur les principes généraux de prévention suivants :

- éviter les risques, si possible en les supprimant ;
- évaluer les risques et les combattre à la source ;
- remplacer ce qui est dangereux par ce qui ne l'est pas ou ce qui l'est moins : substitution des produits dangereux par des produits présentant moins de risques ;
- privilégier les mesures de protection collective (ventilation et assainissement de l'air, système clos, mécanisation, encoffrement...) par rapport aux mesures de protection individuelle ;
- former et informer les salariés, en particulier les femmes en âge de procréer, sur les risques et leur prévention.

Pour les PE classés CMR de catégories 1A et 1B au sens du règlement CLP, la substitution est obligatoire. À défaut, de nombreuses inconnues subsistant encore quant aux effets PE, particulièrement les effets potentiels suspectés à très faible dose, tout doit être fait pour éviter les expositions (suppression ou substitution par des substances présentant un risque moindre) ou les réduire au plus bas niveau possible.

Lors de l'évaluation des risques, le repérage des produits PE est une étape clé, rendue complexe en l'absence d'étiquetage spécifique de ces derniers. Il convient de rechercher systématiquement la présence de ces produits et toute situation de travail susceptible de donner lieu à une exposition.

Les femmes enceintes et allaitant, les femmes en âge de procréer et

Perturbateurs endocriniens :

contexte, dangers, sources d'exposition et prévention des risques en milieu professionnel

les jeunes hommes doivent faire l'objet d'une attention particulière. Ces populations semblent plus particulièrement sensibles aux PE et ce, en raison de la problématique des fenêtres d'exposition ou de la vulnérabilité : des expositions pendant la grossesse pourraient avoir des effets immédiats sur le développement des enfants à naître (mais aussi des effets différés à l'âge adulte).

RÔLE DU MÉDECIN DU TRAVAIL

La mise en place d'un suivi médical spécifique des travailleurs potentiellement exposés aux PE est indispensable. En particulier, en l'absence d'information stabilisée sur les PE et leurs effets, une attitude de précaution s'impose, attitude similaire à celle adoptée avec les CMR.

Les salariés exposés aux PE, s'ils sont également classés CMR 1A ou 1B, bénéficient d'une surveillance médicale renforcée (SMR) dont les modalités sont définies par le médecin du travail et guidées par l'évaluation des risques, ainsi que par les recommandations de bonne pratique existantes. La périodicité de la surveillance médicale est laissée à la libre appréciation du médecin mais ne doit pas excéder 24 mois¹.

Le rôle du médecin du travail est essentiel dans le cadre de l'information et de la formation des salariés sur les risques pour la santé des substances suspectées de perturbation endocrinienne et sur l'importance du respect des mesures de prévention. Si certains risques ne peuvent être éliminés, il faut étudier les possibilités d'aménagements de poste ou de reclassement. Les cibles des PE potentiels (thyroïde, seins, testicules...) orienteront l'examen clinique du médecin du travail qui jugera de la nécessité

ou non de prescrire des examens complémentaires.

Pour certains PE, comme le bisphénol A ou le di(2-éthylhexyl) phtalate (DEHP), une surveillance biologique des expositions est possible ; la consultation de la base de données Biotox permettra de guider le médecin du travail dans le choix d'un biomarqueur (www.inrs.fr/biotox).

Pour certains PE susceptibles d'entraîner des effets sur la fertilité, le médecin du travail avertira, le cas échéant, du risque éventuel d'atteinte de la fertilité et recherchera systématiquement des difficultés de conception à l'interrogatoire durant les visites médicales. Si de telles difficultés existent, le rôle de l'exposition professionnelle sera évalué. Si nécessaire, une orientation vers une consultation spécialisée sera proposée en fournissant toutes les données disponibles sur l'exposition et les produits [85].

De même, pour les PE susceptibles d'entraîner des effets sur la reproduction (mais non classés toxiques pour la reproduction), le médecin du travail avertira les femmes en âge de procréer du danger pour la reproduction, leur rappellera l'importance du respect des mesures de prévention et les informera de la nécessité de l'avertir dès le début de la grossesse.

Les femmes enceintes et allaitant bénéficient d'une SMR dès que leur grossesse est déclarée. Celle-ci doit permettre d'éventuels aménagements de poste.

Par ailleurs, il est interdit d'affecter ou de maintenir les femmes enceintes et les femmes allaitant à des postes de travail les exposant aux PE classés toxiques pour la reproduction de catégorie 1A ou 1B, ou « catégorie supplémentaire des effets sur ou via l'allaitement » – H 362, au sens du règlement CLP.

Pour la plupart des PE, on ne dispose pas d'étude sur les risques pour l'enfant en cas d'exposition de la mère pendant l'allaitement. Si un passage dans le lait maternel et des effets potentiels sur le système reproducteur de l'enfant à naître est suspecté, il conviendra d'éviter d'exposer une femme allaitant. Si malgré tout une exposition devait se produire, une consultation pédiatrique est conseillée.

CONCLUSION

L'évaluation des risques sanitaires liés à l'exposition aux PE est complexe et sujette à controverse en raison notamment de critères harmonisés en matière de définition des PE en cours d'adoption, et de la difficulté de surveiller les pathologies suspectées liées aux PE. De plus, établir un lien causal entre l'exposition aux PE et la survenue de pathologies chez l'homme est complexe. C'est pourquoi la problématique des PE, similaire à celle des CMR, doit être intégrée dans une approche globale d'évaluation et de prévention des risques chimiques dans les entreprises.

Les mécanismes et les modes d'action des PE ne sont pas encore parfaitement connus et complexifient leur évaluation. En effet, l'hypothèse pour les PE de l'existence d'effets à faible dose et de l'absence de relation dose-réponse linéaire rend plus difficile l'établissement de valeur seuil sans effet. De plus, la diversité et l'ubiquité des PE, la multiplicité de leurs cibles, la nature souvent chronique de l'exposition sont autant de facteurs à prendre en compte dans l'évaluation des risques. La confirmation ou l'infirmité d'effets néfastes de certaines substances pour la santé

¹ Les décrets d'application de la loi n° 2016-1088 du 8 août 2016 relative au travail, à la modernisation du dialogue social et à la sécurisation des parcours professionnels n'ont pas été publiés en novembre 2016 et pourront éventuellement modifier les règles de la SMR (NDLR).

humaine, à des niveaux plus bas que ceux repérés jusqu'ici dans certaines études, est un enjeu important des recherches sur les PE pour la prévention en entreprises.

L'exposition professionnelle aux PE est jugée comme insuffisamment caractérisée et prise en compte comme le souligne le PST3 [10]. En réponse à ces incertitudes, la priorité doit sans doute être donnée à

la mise en place de mesures de prévention (identification des risques, évaluation, suppression du risque, à défaut réduction des expositions...), à l'information des médecins du travail et personnels de santé au travail afin qu'ils soient sensibilisés sur ce sujet mais aussi au développement des connaissances sur les expositions et les effets de type PE en milieu de travail.

POINTS À RETENIR

- Les perturbateurs endocriniens (PE) sont des substances chimiques ou des mélanges, d'origine naturelle ou artificielle, susceptibles de modifier le fonctionnement du système endocrinien.
- Des critères permettant d'identifier les PE ont été proposés en juin 2016 par la Commission européenne dans deux projets de règlement.
- Une perturbation endocrinienne n'est pas un effet toxique en soit, mais un mécanisme d'action entraînant un effet et, sous certaines conditions, un effet nocif.
- Prédire les effets des PE est complexe en raison de certains modes d'action encore mal connus : effets à faibles doses, relations dose-réponse particulières non monotones, effets de mélanges de substances (« effet cocktail »), fenêtre d'action spécifique (ou « fenêtre de vulnérabilité »), effets multigénérationnels.
- Les PE sont soupçonnés d'être à l'origine d'une multitude de pathologies chez l'homme mais il est très difficile à ce jour d'établir un lien causal entre l'exposition aux PE et la survenue d'effets.
- Les effets suspectés des PE concernent surtout les atteintes du système reproducteur et les anomalies du développement, les cancers hormono-dépendants, les troubles de l'équilibre métabolique (obésité, diabète insulino-dépendant...) et de la fonction thyroïdienne.
- Les PE suspectés ou avérés appartiennent à de nombreuses familles chimiques : bisphénols, phtalates, alkylphénols, parabènes, polychlorobiphényles, dioxines, polybromés, perfluorés, pesticides... retrouvés dans de nombreux secteurs d'activité.
- En milieu de travail, le repérage des PE est complexe et il existe très peu d'études spécifiques sur les conséquences d'une exposition professionnelle aux PE.
- La démarche de prévention des risques liés à l'exposition aux PE doit être analogue à celle concernant l'exposition aux produits CMR (suppression du risque, à défaut réduction des expositions...).
- Le rôle du médecin du travail est essentiel dans le cadre de l'information et de la formation des salariés sur les risques pour la santé des substances suspectées de perturbation endocrinienne et sur l'importance du respect des mesures de prévention.



Perturbateurs endocriniens :

contexte, dangers, sources d'exposition et prévention des risques en milieu professionnel

BIBLIOGRAPHIE

- 1 | ROCHEFORT H, JOUANNET P - Perturbateurs endocriniens (PEs) et cancers. Analyse des risques et mécanismes, propositions pratiques. *Bull Acad Nat Méd.* 2011 ; 195 (8) : 1965-79.
- 2 | State of the art assessment of endocrine disrupters. Final Report. Commission européenne, 2011 (www.ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/pdf/sota_edc_final_report.pdf).
- 3 | Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors. OMS, 2002 (www.who.int/ipcs/publications/new_issues/endocrine_disruptors/en/).
- 4 | State of the science of endocrine disrupting chemicals – 2012. An assessment of the state of the science of endocrine disruptors prepared by a group of experts for the United Nations Environment Programme (UNEP) and WHO. OMS, 2013 (www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/).
- 5 | Projets de règlements exposant les critères scientifiques d'identification des perturbateurs endocriniens. Commission européenne, 2016 (www.ec.europa.eu/health/endocrine_disruptors/policy/index_en.htm).
- 6 | Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à « la définition de critères scientifiques définissant les perturbateurs endocriniens ». Saisine n° 2016-SA-0133 du 19 juillet 2016. ANSES, 2016 (www.anses.fr/fr/system/files/SUBCHIM2016SA0133.pdf).
- 7 | Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à une demande d'appui scientifique et technique concernant la révision de la stratégie européenne relative aux perturbateurs endocriniens. Saisine n° 2012-SA-0033 du 27 mars 2012. ANSES, 2012 (www.anses.fr/fr/system/files/DPR2012sa0033.pdf).
- 8 | SLAMA R, BOURGUIGNON JP, DEMENEIX B, IVELLE R ET AL. - Scientific Issues Relevant to Setting Regulatory Criteria to Identify Endocrine Disrupting Substances in the European Union. *Environ Health Perspect.* 2016 ; 124 (10) : 1497-1503.
- 9 | Programme national de recherche sur les perturbateurs endocriniens (PNRPE). Ministère de l'Écologie, du Développement Durable et de l'Énergie (www.pnrpe.fr/).
- 10 | Plan santé au travail 2016-2020 (PST 3). Ministère du Travail, de l'Emploi, de la Formation professionnelle et du Dialogue social, 2015 (<http://travail-emploi.gouv.fr/IMG/pdf/pst3.pdf>).
- 11 | Plan national Santé environnement 2015 - 2019 (PNSE 3). Ministère des Affaires sociales et de la Santé - Ministre de l'Écologie, du Développement durable et de l'Énergie, 2015 (http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/pnse3_v_finale.pdf).
- 12 | Rapport au Parlement relatif aux perturbateurs endocriniens. Ministère de l'Écologie, du Développement durable et de l'Énergie, 2014 (www.social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/PE-Rapport-Parlement-Loi-2412012.pdf).
- 13 | Endocrine Disruptor Screening Program. US Environmental Protection Agency (EPA), 2016 (www.epa.gov/chemical-research/endocrine-disruptor-screening-program-comptox-communities-practice-presentation).
- 14 | Guidance document on standardised test guidelines for evaluating chemicals for endocrine disruption. Series on Testing and Assessment. No 150. OCDE, 2012 ([www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=ENV/JM/MONO\(2012\)22&doclanguage=en](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=ENV/JM/MONO(2012)22&doclanguage=en)).
- 15 | EFSA Scientific Committee - Scientific Opinion on the hazard assessment of endocrine disruptors: scientific criteria for identification of endocrine disruptors and appropriateness of existing test methods for assessing effects mediated by these substances on human health and the environment. *EFSA.* 2013 ; 11 (3) : 1-84.
- 16 | Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à une demande d'appui scientifique et technique concernant la stratégie européenne pour les perturbateurs endocriniens. Saisine n° 2011-SA-0237 du 7 novembre 2011. ANSES, 2011 (www.anses.fr/fr/system/files/DPR2011sa0237.pdf).
- 17 | Perturbateurs endocriniens. INRS, 2016 (www.inrs.fr/risques/perturbateurs-endocriniens/ce-qu-il-faut-retenir.html).
- 18 | FUTRAN FUHRMAN V, TAL A, ARNON S - Why endocrine disrupting chemicals (EDCs) challenge traditional risk assessment and how to respond. *J Hazard Mater.* 2015 ; 286 : 589-611.
- 19 | MULTIGNER L - Reprotoxiques - Perturbateurs endocriniens. *Environn Risques Santé.* 2007 ; 6 (6) : 461-62.
- 20 | CRAVEDI JP, ZALCO D, SAVOURET JF, MENUET A ET AL. - Le concept de perturbation endocrinienne et la santé humaine. *Med Sci (Paris).* 2007 ; 23 (2) : 198-204.
- 21 | Reproduction et environnement. Expertise collective. Paris : Les éditions INSERM ; 2011 : 89 p.
- 22 | SCHUG TT, JANESICK A, BLUMBERG B, HEINDEL JJ - Endocrine disrupting chemicals and disease susceptibility. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2011 ; 127 (3-5) : 204-15.
- 23 | HOWDESHELL KL, RIDER CV, WILSON VS, GRAY LE JR - Mechanisms of action of phthalate esters, individually and in combination, to induce abnormal reproductive development in male laboratory rats. *Environ Res.* 2008 ; 108 (2) : 168-76.
- 24 | KORTENKAMP A - Low dose mixture effects of endocrine disrupters: implications for risk assessment and epidemiology. *Int J Androl.* 2008 ; 31 (2) : 233-40.
- 25 | VANDENBERG LN, COLBORN T, HAYES TB, HEINDEL JJ ET AL. - Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low-dose effects and nonmonotonic dose responses. *Endocr Rev.* 2012 ; 33 (3) : 378-455.
- 26 | WANG C, YANG L, WANG S, ZHANG Z ET AL - The classic EDCs, phthalate esters and organochlorines, in relation to abnormal sperm quality: a systematic review with meta-analysis. *Sci Rep.* 2016 ; 6 (19982) : 1-11.
- 27 | GORE AC, CHAPPELL VA, FENTON SE, FLAWS JA, ET AL. - Executive Summary to EDC-2 : The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocr Rev.* 2015 ; 36 (6) : 593-602.
- 28 | FUDVOYE J, FRANSSSEN D, NAVEAU E, PINSON A ET AL. - La perturbation

- endocrinienne : entre enjeux de recherche, enjeux de santé publique et enjeux de pratique quotidienne. *Rev Med Liège*. 2014 ; 69 : 25-30.
- 29 | Cancer et environnement. Expertise collective. Paris : Les éditions INSERM ; 2008 : 914 p.
- 30 | BERANGER R, LE CORNET C, SCHÜZ J, FERVERS B - Occupational and environmental exposures associated with testicular germ cell tumours: systematic review of prenatal and life-long exposures. *PLoS One*. 2013 ; 8 (10) : 1-14.
- 31 | ZAMA AM, BHURKE A, UZUMCU M - Effects of endocrine-disrupting chemicals on female reproductive hHealth. *Open Biotechnol J*. 2016 ; 10 (Suppl 1, M6) : 54-75.
- 32 | MEEKER JD - Exposure to environmental endocrine disruptors and child development. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012 ; 166 (10) : 952-58.
- 33 | EJAREGAR M, NYANZA EC, TEN EYCKE K, DEWEY D ET AL. - Phthalate exposure and childrens neurodevelopment: a systematic review. *Environ Res*. 2015 ; 142 : 51-60.
- 34 | HEINDEL JJ, NEWBOLD R, SCHUG TT - Endocrine disruptors and obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2015 ; 11 (11) : 653-61.
- 35 | LA MERRILL M, BIRNBAUM LS - Childhood obesity and environmental chemicals. *Mt Sinai J Med*. 2011 ; 78 (1) : 22-48.
- 36 | JUGAN ML, LEVI Y, BLONDEAU JP - Endocrine disruptors and thyroid hormone physiology. *Biochem Pharmacol*. 2010 ; 79 (7) : 939-47.
- 37 | HENROTIN JB - Besoins d'études épidémiologiques sur les effets de l'exposition à de(s) perturbateur(s) endocrinien(s) en entreprises. Notes scientifiques et techniques de l'INRS NS 323. Paris : INRS ; 2013 : 196 p.
- 38 | FANIBAND M, LINDH CH, JONSSON, BA - Human biological monitoring of suspected endocrine-disrupting compounds. *Asian J Androl*. 2014 ; 16 (1) : 5-16.
- 39 | Liste de substances PE avérées ou suspectées. Commission européenne, 2016 (www.ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/strategy/substances_en.htm).
- 40 | SinList. ChemSec, 2016 (www.sinlist.chemsec.org/).
- 41 | LAFON D, BERTRAND N - Bisphénol A : nouvelle expertise collective sur les risques pour la santé humaine publiée par l'ANSES. Infos à retenir AC54. *Réf Santé Trav*. 2013 ; 134: 7-9.
- 42 | NDAW S, JARGOT D - Agents de caisse : exposition au bisphénol A lors de la manipulation de papiers thermiques. Étude de cas EC 9. *Hyg Secur Trav*. 2015 ; 239 : 66-69.
- 43 | HENROTIN JB, PICOT C, BOUSLAMA M, COLLOT-FERTEY D ET AL. - Reproductive disorders in hairdressers and cosmetologists : a meta-analytical approach. *J Occup Health*. 2015 ; 57 (6) : 485-96.
- 44 | PILLIÈRE F - Perturbateurs endocriniens et risques professionnels. Dossier médico-technique TC 90. *Doc Méd Trav*. 2002 ; (92) : 337-52.
- 45 | PILLIÈRE F - Perturbateurs endocriniens et risques professionnels. Encyclopédie médico-chirurgicale. Toxicologie, pathologie professionnelle 16-537-A-10. Paris : Éditions scientifiques et médicales Elsevier ; 2005 : 8 p.
- 46 | NIKOLOVA-PAVAGEAU N, PILLIÈRE F - Exposition professionnelle aux perturbateurs endocriniens. *Air Pur*. 2010 ; 79 : 25-30.
- 47 | VILLENEUVE S, CYR D, LYNGE E, ORSI L ET AL. - Occupation and occupational exposure to endocrine disrupting chemicals in male breast cancer: a case-control study in Europe. *Occup Environ Med*. 2010 ; 67 (12) : 837-44.
- 48 | SILVER SR, WHELAN EA, DEDDENS JA, STEENLAND NK ET AL. - Occupational exposure to polychlorinated biphenyls and risk of breast cancer. *Environ Health Perspect*. 2009 ; 117 (2) : 276-82.
- 49 | BROPHY JT, KEITH MM, WATTERSON A, PARK R ET AL. - Breast cancer risk in relation to occupations with exposure to carcinogens and endocrine disruptors : a Canadian case-control study. *Environ Health*. 2012 ; 11 (87) : 1-17.
- 50 | QUACH T, DOAN-BILLING PA, LAVEFESKY M, NELSON D ET AL. - Cancer incidence in female cosmetologists and manicurists in California, 1988-2005. *Am J Epidemiol*. 2010 ; 172 (6) : 691-99.
- 51 | OHLSON CG, HARDELL L - Testicular cancer and occupational exposures with a focus on xenoestrogens in polyvinyl chloride plastics. *Chemosphere*. 2000 ; 40 (9-11) : 1277-82.
- 52 | VAN TONGEREN M, NIEUWENHUIJSEN MJ, GARDINER K, ARMSTRONG B ET AL. - A job-exposure matrix for potential endocrine-disrupting chemicals developed for a study into the association between maternal occupational exposure and hypospadias. *Ann Occup Hyg*. 2002 ; 46 (5) : 465-77.
- 53 | BROUWERS MM, VAN TONGEREN M, HIRST AA, BRETVELD RW ET AL. - Occupational exposure to potential endocrine disruptors: further development of a job exposure matrix. *Occup Environ Med*. 2009 ; 66 (9) : 607-14.
- 54 | NORI F, CARBONE P, GIORDANO F, OSBORN J ET AL. - Endocrine-disrupting chemicals and testicular cancer: a case-control study. *Arch Environ Occup Health*. 2006 ; 61 (2) : 87-95.
- 55 | LE CORNET C, FERVERS B, DALTON SO, FEYCHTING M ET AL. - Testicular germ cell tumours and parental occupational exposure to pesticides: a register-based case-control study in the Nordic countries (NORD-TEST study). *Occup Environ Med*. 2015 ; 72 (11) : 805-11.
- 56 | COSTAS L, INFANTE-RIVARD C, ZOCK JP, VAN TONGEREN M ET AL. - Occupational exposure to endocrine disruptors and lymphoma risk in a multi-centric European study. *Br J Cancer*. 2015 ; 112 (7) : 1251-56.
- 57 | BEHRENS T, LYNGE E, CREE I, LUTZ JM ET AL. - Occupational exposure to endocrine-disrupting chemicals and the risk of uveal melanoma. *Scand J Work Environ Health*. 2012 ; 38 (5) : 476-83.
- 58 | AHRENS WC, MAMBEKOVA C, BOURDON-RAVERDY N, LLOPIS-GONZALEZ A ET AL. - Occupational exposure to endocrine-disrupting compounds and biliary tract cancer among men. *Scand J Work Environ Health*. 2007 ; 33 (5) : 387-96.
- 59 | WANG C, ZHAN Y, WANG F, LI H ET AL. - Parental occupational exposures to endocrine disruptors and the risk of simple isolated congenital heart defects. *Pediatr Cardiol*. 2015 ; 36 (5) : 1024-37.



Perturbateurs endocriniens :

contexte, dangers, sources d'exposition et prévention des risques en milieu professionnel

BIBLIOGRAPHIE (suite)

- 60 | VRIJHEID M, ARMSTRONG B, DOLK H, VAN TONGEREN M ET AL. - Risk of hypospadias in relation to maternal occupational exposure to potential endocrine disrupting chemicals. *Occup Environ Med.* 2003 ; 60 (8) : 543-50.
- 61 | PIERIK FH, BURDORF A, DEDDENS JA, JUTTMANN RE ET AL. - Maternal and paternal risk factors for cryptorchidism and hypospadias : a case-control study in newborn boys. *Environ Health Perspect.* 2004 ; 112 (15) : 1570-76.
- 62 | ORMOND G, NIEUWENHUIJSEN MJ, NELSON P, TOLEDANO MB ET AL. - Endocrine disruptors in the workplace, hair spray, folate supplementation, and risk of hypospadias: case-control study. *Environ Health Perspect.* 2009 ; 117 (2) : 303-07.
- 63 | NASSAR N, ABEYWARDANA P, BARKER A, BOWER C - Parental occupational exposure to potential endocrine disrupting chemicals and risk of hypospadias in infants. *Occup Environ Med.* 2010 ; 67 (9) : 585-89.
- 64 | MORALES-SUAREZ-VARELA MM, TOFT GV, JENSEN MS, RAMLAU-HANSEN C ET AL. - Parental occupational exposure to endocrine disrupting chemicals and male genital malformations: a study in the Danish National Birth Cohort study. *Environ Health.* 2011 ; 10 (1) : 1-9.
- 65 | ANDERSEN HR, SCHMIDT IM, GRANDJEAN P, JENSEN TK ET AL. - Impaired reproductive development in sons of women occupationally exposed to pesticides during pregnancy. *Environ Health Perspect.* 2008 ; 116 (4) : 566-72.
- 66 | KALFA N, PARIS F, PHILIBERT P, ORSINI M ET AL. - Is hypospadias associated with prenatal exposure to endocrine disruptors ? A french collaborative controlled study of a cohort of 300 consecutive children without genetic defect. *Eur Urol.* 2015 ; 68 (6) : 1023-30.
- 67 | GIORDANO F, ABBALLE A, DE FELIP E, DI DOMENICO A ET AL. - Maternal exposures to endocrine disrupting chemicals and hypospadias in offspring. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2010 ; 88 (4) : 241-50.
- 68 | FERNANDEZ ME, OLMOS B, GRANADA A, LOPEZ-ESPINOSA MJ ET AL. - Human exposure to endocrine-disrupting chemicals and prenatal risk factors for cryptorchidism and hypospadias: a nested case-control study. *Environ Health Perspect.* 2007 ; 115 (Suppl 1) : 8-14.
- 69 | MIAO M, YUAN W, HE Y, ZHOU Z ET AL. - In utero exposure to bisphenol-A and anogenital distance of male offspring. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2011 ; 91 (10) : 867-72.
- 70 | BIRKS L, CASAS M, GARCIA AM, ALEXANDER J ET AL. - Occupational exposure to endocrine-disrupting chemicals and birth weight and length of gestation : a european meta-analysis. *Environ Health Perspect.* 2016 ; 124 (11) : 1785-93.
- 71 | BONDE JP, KOLSTAD H - Fertility of Danish battery workers exposed to lead. *Int J Epidemiol.* 1997 ; 26 (6) : 1281-88.
- 72 | CAMPAGNA M, SATTI G, FADDA D, PILI S ET AL. - Male fertility following occupational exposure to dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT). *Environ Int.* 2015 ; 77 : 42-47.
- 73 | HARLEY KG, MARKS AR, BRADMAN A, BARR DB ET AL. - DDT exposure, work in agriculture, and time to pregnancy among farmworkers in California. *J Occup Environ Med.* 2008 ; 50 (12) : 1335-42.
- 74 | PETRELLI G, FIGA-TALAMANCA I, LAURIA L, MANTOVANI A - Spontaneous abortion in spouses of greenhouse workers exposed to pesticides. *Environ Health Prev Med.* 2003 ; 8 (3) : 77-81.
- 75 | SNIJDER CA, BROUWERS MM, JADDOE VW, HOFMAN A ET AL. - Occupational exposure to endocrine disruptors and time to pregnancy among couples in a large birth cohort study: the Generation R Study. *Fertil Steril.* 2011 ; 95 (6) : 2067-72.
- 76 | LACASANA M, LOPEZ-FLORES I, RODRIGUEZ-BARRANCO M, AGUILAR-GARDUNO C ET AL. - Association between organophosphate pesticides exposure and thyroid hormones in floriculture workers. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2010 ; 243 (1) : 19-26.
- 77 | AGUILAR-GARDUNO C, LACASANA M, BLANCO-MUNOZ J, RODRIGUEZ-BARRANCO M ET AL. - Changes in male hormone profile after occupational organophosphate exposure. A longitudinal study. *Toxicology.* 2013 ; 307 : 55-65.
- 78 | ANDERSEN HR, NIELSEN F, NIELSEN JB, KJAERSTAD MB ET AL. - Xeno-oestrogenic activity in serum as marker of occupational pesticide exposure. *Occup Environ Med.* 2007 ; 64 (10) : 708-14.
- 79 | D'ERRICO MN, LOVREGGIO P, DRAGO I, APOSTOLI P ET AL. - Influence of occupational and environmental exposure to low concentrations of polychlorobiphenyls and a smoking habit on the urinary excretion of corticosteroid Hormones. *Int J Environ Res Public Health.* 2016 ; 13 (4) : 1-13
- 80 | ERFURTH EM, GERHARDSSON L, NILSSON A, RYLANDER L ET AL. - Effects of lead on the endocrine system in lead smelter workers. *Arch Environ Health.* 2001 ; 56 (5) : 449-55.
- 81 | ROSATI MV, MONTUORI L, CACIARI T, SACCO C ET AL. - Correlation between urinary cadmium and thyroid hormones in outdoor workers exposed to urban stressors. *Toxicol Ind Health.* 2016 ; 32 (12) : 1978-86 .
- 82 | LIU X, MIAO M, ZHOU Z, GAO E ET AL. - Exposure to bisphenol-A and reproductive hormones among male adults. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2015 ; 39 (2) : 934-41.
- 83 | MIAO M, YUAN W, YANG D, LIANG H ET AL. - Associations between Bisphenol A Exposure and Reproductive Hormones among Female Workers. *Int J Environ Res Public Health.* 2015 ; 12 (10) : 13240-50.
- 84 | REUTMAN SR, LEMASTERS GK, KNECHT EA, SHUKLA R ET AL. - Evidence of reproductive endocrine effects in women with occupational fuel and solvent exposures. *Environ Health Perspect.* 2002 ; 110 (8) : 805-11.
- 85 | DEMETER. Documents pour l'évaluation médicale des produits toxiques vis-à-vis de la reproduction. INRS, 2016 (www.inrs.fr/demeter).

ANNEXE 1 ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES SUR LA RELATION ENTRE L'EXPOSITION PROFESSIONNELLE AUX PERTURBATEURS ENDOCRINIENS ET LES EFFETS SUR LA SANTÉ ⁽¹⁾.

Pathologies	Pays, dates	Type d'étude	Évaluation de l'exposition professionnelle aux PE	Risques	Références bibliographiques
CANCERS					
Cancers du sein chez l'homme	Europe (8 pays) 1995-1997	Cas-témoins (104 cas et 1 901 témoins)	Questionnaire et jugement d'experts sur les professions et les expositions professionnelles aux composés alkylphénolés, phtalates, PCB et dioxines	Mécaniciens : odd-ratio (OR) = 2,1 (1-4,4) Peintres : OR = 2,3 (1-5,2) Travailleurs forestiers : OR = 2,4 (1-5,6) Travailleurs sociaux et de santé : OR = 2,3 (1,1-5,1) Composés alkylphénolés : OR = 3,8 (1,5-9,5)	[47]
Cancers du sein chez la femme	États-Unis Massachusetts, 1982-1998 ; New York, 1976-1998 ; Indiana, 1987-1998	3 Cohortes de 5 752 femmes employées dans des usines de fabrications de condensateurs	Questionnaire et matrice emploi-exposition semi quantitative aux PCB	Pas d'effet : ratio d'incidence standardisé (SIR) = 0,8 (0,72-0,92)	[48]
Cancers du sein chez la femme	Canada 2002-2008	Cas-témoins (1 005 cas et 1 146 témoins)	Questionnaire Expositions aux cancérigènes et PE par construction d'une matrice à partir de la liste de PE publiée par l' <i>Institute for Environment and Health</i> (IEH)	Tous secteurs ; > 10 ans d'exposition : OR = 1,42 (1,18-1,73) Agriculture : OR = 1,36 (1,01-1,82) Fabrication de plastiques pour l'automobile : OR = 2,68 (1,47-4,88) Fabrication de conserves alimentaires : OR = 2,35 (1-5,53) Métallurgie : OR = 1,73 (1,02-2,92)	[49]
Tous cancers, dont la thyroïde chez la femme	États-Unis 1988-2005	Cohorte rétrospective 325 228 femmes ; 9 044 cancers	Comparaison esthéticiennes/population générale	Cancer de la thyroïde : rapport d'incidence proportionnel = 1,13 (1,04-1,23)	[50]
Cancers des testicules	Suède 1989-1992	Cas-témoins (148 cas et 314 témoins)	Questionnaire Exposition au PVC	OR = 2,9 (1,3-6,5)	[51]
Cancers des testicules	Italie 2002-2004	Cas-témoins (103 cas et 215 témoins)	Questionnaire et matrice emploi-exposition aux PE*	Pas d'association entre l'exposition professionnelle aux PE et le cancer des testicules	[54]
Cancers des testicules chez l'enfant	Europe du Nord 1978-2013	Cas-témoins (9 569 cas et 32 028 témoins)	Registre et matrice emploi-exposition aux pesticides	Pas d'association entre les tumeurs des cellules germinales de l'enfant et l'exposition professionnelle maternelle ou paternelle aux pesticides	[55]
Lymphomes	Europe (6 pays) 1998-2004	Cas-témoins (2 178 cas et 2 457 témoins)	Questionnaire et matrice emploi-exposition aux PE*	Association significative (deux sexes confondus) entre l'exposition professionnelle cumulée aux PE (> 30 ans) et le lymphome à lymphocytes B matures OR = 1,24 (1,01-1,51)	[56]



¹ Les études citées dans l'article de Pillière 2002 [44] ne sont pas citées dans ce tableau.

* La matrice utilisée dans ces études est celle développée par Van Tongeren en 2002 [52] ou la version affinée publiée en 2009 par Brouwers [53]. Les substances chimiques présentant des propriétés perturbatrices endocriniennes ont été classées en sept familles dans la version initiale (pesticides, substances organiques polychlorées, phtalates, alkylphénols, composés biphenoliques, métaux lourds et autres composés), puis 10 familles dans la version actualisée (Hydrocarbures aromatiques polycycliques ou HAP, substances organiques polychlorées, pesticides, phtalates, solvants organiques, bisphénol A, alkylphénols, retardateurs de flamme polybromés, métaux et autres composés).

Perturbateurs endocriniens :

contexte, dangers, sources d'exposition et prévention des risques en milieu professionnel

Pathologies	Pays, dates	Type d'étude	Évaluation de l'exposition professionnelle aux PE	Risques	Références bibliographiques
Mélanomes de l'uvée	Europe (9 pays) 1994-1997	Cas-témoins (280 cas et 3 084 témoins)	Questionnaire sur les activités professionnelles et matrice emploi-exposition aux PE*	Pas d'association avec l'exposition professionnelle aux PE	[57]
Cancers des voies biliaires extra-hépatiques chez les hommes	Europe (6 pays) 1995-1997	Cas-témoins (183 cas et 1 938 témoins)	Questionnaire sur les professions et les tâches converties en variables semi-quantitatives pour 14 PE (œstrogènes, alkylphénols, phtalates, huiles avec PCB, bisphénol A, chlorophénols, phenylphénols, herbicides, fongicides, résines furaniques ou phénoliques, traitement imputrescible, antimites, agents d'imprégnation, durcisseurs)	Électriciens : OR = 2,3 (1,2-4,5) PCB : OR = 2,8 (1,3-5,9) Bisphénol A : OR = 2,1 (1-4,3) Tous types de PE : OR = 1,7 (1,1-2,8)	[58]

MALFORMATIONS ET ANOMALIES CONGÉNITALES

Anomalies congénitales cardiaques	Chine 2012-2013	Cas-témoins (761 cas et 609 témoins)	Matrice emploi-exposition aux PE*	OR significatifs entre certains types de malformations congénitales cardiaques et - l'exposition professionnelle maternelle aux phtalates (OR 3,5 à 4,2), aux composés alkylphénoliques (OR 2 à 3,8) et aux métaux lourds (OR 6,5 et 7,3) et - l'exposition professionnelle paternelle aux phtalates (OR 1,6 et 2,4) et aux composés alkylphénoliques (OR 1,5)	[59]
Hypospadias	Royaume-Uni 1980-1996	Registre de malformations congénitales (3 471 hypospadias et 35 962 anomalies congénitales)	Matrice emploi-exposition aux PE*	Pas d'association entre hypospadias et l'exposition professionnelle maternelle aux PE	[60]
Cryptorchidies Hypospadias	Pays-Bas 1999-2001	Cas-témoins nichée dans une cohorte de 8 968 naissances de garçons (56 hypospadias, 78 cryptorchidies, 313 témoins)	Questionnaire et matrice emploi-exposition aux PE*	Exposition paternelle aux pesticides : Cryptorchidies : OR = 3,8 (1,1-13,4) Hypospadias : OR = 0,8 (0,3-3,6)	[61]
Hypospadias	Royaume-Uni 1997-1998	Cas-témoins (471 cas et 490 témoins)	Questionnaire et matrice emploi exposition aux PE*	Exposition maternelle aux phtalates : OR = 3,12 (1,04-11,46)	[62]

* La matrice utilisée dans ces études est celle développée par Van Tongeren en 2002 [52] ou la version affinée publiée en 2009 par Brouwers [53]. Les substances chimiques présentant des propriétés perturbatrices endocriniennes ont été classées en sept familles dans la version initiale (pesticides, substances organiques polychlorées, phtalates, alkylphénols, composés biphenoliques, métaux lourds et autres composés), puis 10 familles dans la version actualisée (Hydrocarbures aromatiques polycycliques ou HAP, substances organiques polychlorées, pesticides, phtalates, solvants organiques, bisphénol A, alkylphénols, retardateurs de flamme polybromés, métaux et autres composés).

Pathologies	Pays, dates	Type d'étude	Évaluation de l'exposition professionnelle aux PE	Risques	Références bibliographiques
Hypospadias	Australie 1980-2000	Cas-témoins (1 202 cas et 2 583 témoins)	Matrice emploi exposition aux PE*	Exposition maternelle - Métaux lourds : OR = 2,6 (1,3-5,2) - Phtalates : OR = 1,2 (0,8-1,7) Exposition paternelle - Composés organiques polychlorés : OR = 1,3 (1-1,8) - Composés biphenoliques : OR = 1,66 (1-2,6)	[63]
Malformations congénitales mâles	Danemark 1997-2009	Cohorte de 45 341 naissances (1 002 cryptorchidies, 262 hypospadias)	Questionnaire et matrice emploi-exposition aux PE*	Exposition maternelle à une ou plus d'une famille de PE : - Hypospadias : Hazard ratio (HR) = 2,6 (1,8-3,4) Exposition paternelle aux métaux lourds : - Hypospadias : HR= 2,2 (1-3,4) - Cryptorchidie : HR = 1,9 (1,1-2,7)	[64]
Malformations congénitales mâles	Danemark 1996-2000	Étude prospective 113 enfants de femmes enceintes travaillant dans des serres (91 exposées aux pesticides et 22 non exposées pendant la grossesse) et 982 enfants nés en zone urbaine	Questionnaire et diagnostic médical	Cryptorchidies chez les enfants de femmes travaillant dans les serres vs les enfants nés en zone urbaine dans la région de Copenhague : risque relatif (RR) = 3,2 (1,4-7,4)	[65]
Hypospadias	France 2009-2014	Cas-témoins (408 cas et 302 témoins)	Questionnaire et matrice emploi-exposition aux PE*	Exposition professionnelle maternelle pendant la grossesse - à tous PE : OR = 3,13 (2,11-4,65) - peintures solvants : OR = 3,63 (1,94-7,17) - détergents : OR = 2,05 (1,08-4,02) - pesticides : OR = (2,20-4,74) Professions maternelles avec exposition à tous PE plus fréquentes chez les cas (19,7 % vs 10,26 %, p = 0,0019) : (agents d'entretien, coiffeuses, esthéticiennes, techniciennes de laboratoire). Professions paternelles avec exposition à tous PE plus fréquentes chez les cas (40,13 % vs 27,5 %, p = 0,02) (agriculture, travail en laboratoire, activités de nettoyage, mécanique et peinture)	[66]

* La matrice utilisée dans ces études est celle développée par Van Tongeren en 2002 [52] ou la version affinée publiée en 2009 par Brouwers [53]. Les substances chimiques présentant des propriétés perturbatrices endocriniennes ont été classées en sept familles dans la version initiale (pesticides, substances organiques polychlorées, phtalates, alkylphénols, composés biphenoliques, métaux lourds et autres composés), puis 10 familles dans la version actualisée (Hydrocarbures aromatiques polycycliques ou HAP, substances organiques polychlorées, pesticides, phtalates, solvants organiques, bisphénol A, alkylphénols, retardateurs de flamme polybromés, métaux et autres composés).

Perturbateurs endocriniens :

contexte, dangers, sources d'exposition et prévention des risques en milieu professionnel

Pathologies	Pays, dates	Type d'étude	Évaluation de l'exposition professionnelle aux PE	Risques	Références bibliographiques
Hypospadias	Italie, 2005-2007	Cas-témoins (80 cas et 80 témoins)	Questionnaire sur les expositions professionnelles et alimentaires aux PE pendant la période périnatale et matrice emploi-exposition aux PE* Mesures sériques chez les mères de 37 cas et 21 témoins (dichlorodiphényl, dichloroéthylène, HCB, PCB)	Exposition maternelle à tous PE : - 1 seule famille de PE : OR = 2,44 (1,06-5,61) - > 1 famille : OR = 4,11 (1,34-12,59) Risque d'hypospadias associé à la concentration sérique d'Hexachlorobenzène (HCB) supérieure à la concentration médiane de tous les sujets OR= 5,50 (1,24-24,31)	[67]
Cryptorchidies Hypospadias	Espagne 2000-2002	Cas-témoins nichés dans une cohorte (47 cas et 105 témoins)	Matrice emploi-exposition aux PE* Mesures des pesticides organochlorés dans le placenta	Hypospadias ou cryptorchidie confondus : Professions maternelles : agricultrices : OR = 3,47 (1,33-9,03) Exposition paternelle aux PE : OR = 2,98 (1,11-8,01) Associations significatives avec la présence de DDT, endosulfan, lindane, mirex dans le placenta (OR entre 2,19 et 3,38)	[68]
Distance anogénitale	Chine 2004-2008	Cohorte rétrospective de travailleurs dans la fabrication de résines époxy exposés au bisphénol A (56 garçons exposés et 97 non exposés)	Mesure du BPA dans l'air	Diminution significative de la distance anogénitale chez les enfants de mères exposées (71,9 mm vs 87,4 mm ; p = 0,003)	[69]

TROUBLES DU DÉVELOPPEMENT

Poids de naissance Durée de gestation Prématurité	Europe (13 pays) 1994-2011	Cohorte de naissances européennes (133 957 couples mères-enfants)	Matrice emploi-exposition aux PE*	Association significative entre le faible poids de naissance (< 2,5 kg) et l'exposition : - à plusieurs familles de PE (> 4) : OR = 2,11 (1,10-4,06) - aux HAP : OR = 1,62 (1,12-2,34) - aux pesticides : OR = 1,85 (1,15-2,98) - aux phtalates : OR = 2,35 (1,16-4,75) - aux alkylphénols : OR = 1,33 (1,02-1,74) - aux retardateurs de flammes bromés : OR = 3,88 (1,37-11,02) Allongement de la durée de gestation avec l'exposition : - au BPA : +3,9 jours (0,7-7,1) - aux retardateurs de flammes bromés : +2,8 jours (0,7-4,9)	[70]
---	----------------------------	---	-----------------------------------	--	------

* La matrice utilisée dans ces études est celle développée par Van Tongeren en 2002 [52] ou la version affinée publiée en 2009 par Brouwers [53]. Les substances chimiques présentant des propriétés perturbatrices endocriniennes ont été classées en sept familles dans la version initiale (pesticides, substances organiques polychlorées, phtalates, alkylphénols, composés biphenoliques, métaux lourds et autres composés), puis 10 familles dans la version actualisée (Hydrocarbures aromatiques polycycliques ou HAP, substances organiques polychlorées, pesticides, phtalates, solvants organiques, bisphénol A, alkylphénols, retardateurs de flamme polybromés, métaux et autres composés).

Pathologies	Pays, dates	Type d'étude	Évaluation de l'exposition professionnelle aux PE	Risques	Références bibliographiques
REPRODUCTION MASCULINE					
Fertilité masculine	Danemark 1964-1992	1 349 hommes dans la fabrication de batteries et 9 596 témoins	Mesure de la plombémie	Pas d'effet sur la fertilité	[71]
Fertilité masculine	Italie 1946-1950	1 223 travailleurs participant à une campagne anti-paludisme (446 applicateurs de DDT ; 399 conducteurs, inspecteurs et travailleurs d'entrepôt ; 358 non exposés)	Exposition professionnelle au DDT par comparaison des groupes Matrice emploi-exposition aux PE *	Pas de preuve d'une diminution de la fertilité	[72]
REPRODUCTION FÉMININE					
Délai nécessaire pour concevoir	Californie 1999-2000	Cohorte de 402 femmes enceintes vivant dans une communauté d'ouvriers agricoles migrants	Questionnaire Exposition aux pesticides Niveaux de DDT et DDE dans le sérum	Fécondabilité réduite associée avec l'exposition professionnelle maternelle aux pesticides : OR = 0,8 (0,6-1) Pas d'association avec les niveaux de DDT et DDE sériques mesurés	[73]
Avortements spontanés	Italie 2000	Étude transversale chez 184 hommes travaillant dans des serres (136 exposés aux pesticides, 48 non exposés)	Questionnaire Exposition aux pesticides	Augmentation du risque d'avortement spontané chez les épouses des travailleurs exposés à des composés spécifiques (atrazine, bénomyl, carbendazim, carbaryl et DDT) : OR = 11,8 (2,3-59,6)	[74]
Délai nécessaire pour concevoir	Pays-Bas 2002-2006	Cohorte de 9 778 femmes enceintes	Questionnaire et matrice emploi-exposition aux PE*	Pas d'association significative entre le délai pour concevoir et l'exposition maternelle aux différentes familles de PE Fécondabilité réduite avec l'exposition professionnelle paternelle aux métaux : HR = 0,83 (0,71-0,97) et avec l'exposition à tous PE : HR = 0,85 (0,75-0,96)	[75]

■■■

* La matrice utilisée dans ces études est celle développée par Van Tongeren en 2002 [52] ou la version affinée publiée en 2009 par Brouwers [53]. Les substances chimiques présentant des propriétés perturbatrices endocriniennes ont été classées en sept familles dans la version initiale (pesticides, substances organiques polychlorées, phtalates, alkylphénols, composés biphénoliques, métaux lourds et autres composés), puis 10 familles dans la version actualisée (Hydrocarbures aromatiques polycycliques ou HAP, substances organiques polychlorées, pesticides, phtalates, solvants organiques, bisphénol A, alkylphénols, retardateurs de flamme polybromés, métaux et autres composés).

Perturbateurs endocriniens :

contexte, dangers, sources d'exposition et prévention des risques en milieu professionnel

Pathologies	Pays, dates	Type d'étude	Évaluation de l'exposition professionnelle aux PE	Risques	Références bibliographiques
TROUBLES HORMONAUX					
Hormones	Mexique 2004-2005	Étude longitudinale chez 136 floriculteurs (hommes)	Exposition aux pesticides organophosphorés par mesure des métabolites urinaires (dialkylphosphates) aux saisons sèches et humides	Associations positives significatives entre les taux de FSH, LH, TSH, T4, prolactine sériques et dialkylphosphates urinaires Associations négatives significatives entre les taux de T3, testostérone, inhibine B sériques et dialkylphosphates urinaires	[76, 77]
Activité œstrogénique	Danemark 1996-2000	2 cohortes d'employées de serres : 173 femmes enceintes et 270 femmes non-enceintes	Questionnaire Exposition aux pesticides	Association positive entre l'exposition professionnelle aux pesticides dans les deux cohortes et l'activité xéno-œstrogénique mesurée dans le sérum (par un test de prolifération cellulaire MCF-7)	[78]
Hormones corticostéroïdes	Italie 1980-2005	26 hommes travaillant dans la maintenance électrique dans une sidérurgie, exposés aux PCB, et 30 témoins non exposés	Mesures sériques des PCB	Diminution significative de l'excrétion urinaire des hormones corticostéroïdes associées au taux sérique de PCB	[79]
Hormones hypophysaires, thyroïdiennes et la testostérone	Suède (dates non déterminées)	Hommes 70 fondeurs et 26 témoins	Plomb sanguin et osseux	Concentrations sériques basales des hormones T4, T3, TSH, SHBG (globuline liant les hormones sexuelles) similaires entre les fondeurs et les témoins Pas d'association significative entre ces taux sériques d'hormones et les niveaux de plomb sanguin et osseux Diminution significative des taux sériques de FSH stimulée chez les fondeurs par rapport aux témoins	[80]
Hormones thyroïdiennes	Italie (dates non déterminées)	277 travailleurs extérieurs de la police municipale (184 hommes et 93 femmes)	Exposition au cadmium par dosages atmosphériques et dosages de cadmium urinaire	Corrélation négative entre les taux urinaires de cadmium et les taux sériques de T3 et T4 libres Corrélation positive entre les taux urinaires de cadmium et la thyroestimuline sérique	[81]



* La matrice utilisée dans ces études est celle développée par Van Tongeren en 2002 [52] ou la version affinée publiée en 2009 par Brouwers [53]. Les substances chimiques présentant des propriétés perturbatrices endocriniennes ont été classées en sept familles dans la version initiale (pesticides, substances organiques polychlorées, phtalates, alkylphénols, composés biphenoliques, métaux lourds et autres composés), puis 10 familles dans la version actualisée (Hydrocarbures aromatiques polycycliques ou HAP, substances organiques polychlorées, pesticides, phtalates, solvants organiques, bisphénol A, alkylphénols, retardateurs de flamme polybromés, métaux et autres composés).

Pathologies	Pays, dates	Type d'étude	Évaluation de l'exposition professionnelle aux PE	Risques	Références bibliographiques
Hormones reproductives masculines	Chine 2004-2008	Étude transversale 592 hommes travaillant dans la fabrication du BPA et de résines époxy	BPA urinaires	Association significative entre l'augmentation des taux urinaires de BPA et l'augmentation des taux sériques de prolactine, œstradiol, SHBG Association significative entre l'augmentation des taux urinaires de BPA et la diminution des taux sériques d'androstènedione	[82]
Hormones reproductives féminines	Chine 2004-2008	Étude transversale 105 femmes exposées au BPA travaillant dans la fabrication de résines époxy et 250 témoins	BPA urinaires	Augmentation significative de la prolactine, de la progestérone et de l'œstradiol sériques chez les femmes exposées au BPA	[83]
Hormones reproductives féminines	États-Unis (dates non déterminées)	63 femmes travaillant dans l'armée de l'air	Dosage dans l'air expiré des hydrocarbures aliphatiques et aromatiques Taux sériques d'hormones lutéinisantes (LH), de prégnanediol-3- et d'estrone-3-glucuronides	Diminution significative des taux urinaires de LH pré-ovulatoires chez les femmes ayant des taux d'hydrocarbures aliphatiques supérieurs à la médiane dans l'air expiré	[84]

* La matrice utilisée dans ces études est celle développée par Van Tongeren en 2002 [52] ou la version affinée publiée en 2009 par Brouwers [53]. Les substances chimiques présentant des propriétés perturbatrices endocriniennes ont été classées en sept familles dans la version initiale (pesticides, substances organiques polychlorées, phtalates, alkylphénols, composés biphenoliques, métaux lourds et autres composés), puis 10 familles dans la version actualisée (Hydrocarbures aromatiques polycycliques ou HAP, substances organiques polychlorées, pesticides, phtalates, solvants organiques, bisphénol A, alkylphénols, retardateurs de flamme polybromés, métaux et autres composés).