

Perturbateurs endocriniens en milieu professionnel

Florence Ghezzi-Tournade

Département Etudes et assistance médicale

Pôle toxicologie

Journée thématique ADEREST 9 juin 2023

www.inrs.fr

Sommaire

1	Enjeu des PE en milieu professionnel
2	Sources et situations d'exposition
3	Contexte réglementaire
4	Démarche de prévention
5	Rôle du service de prévention et de santé au travail
6	Exposition professionnelle au BPA lors de la manipulation de papiers thermiques
7	Conclusion

Les PE: un enjeu en milieu professionnel

- Exposition possible à de **nombreux PE**

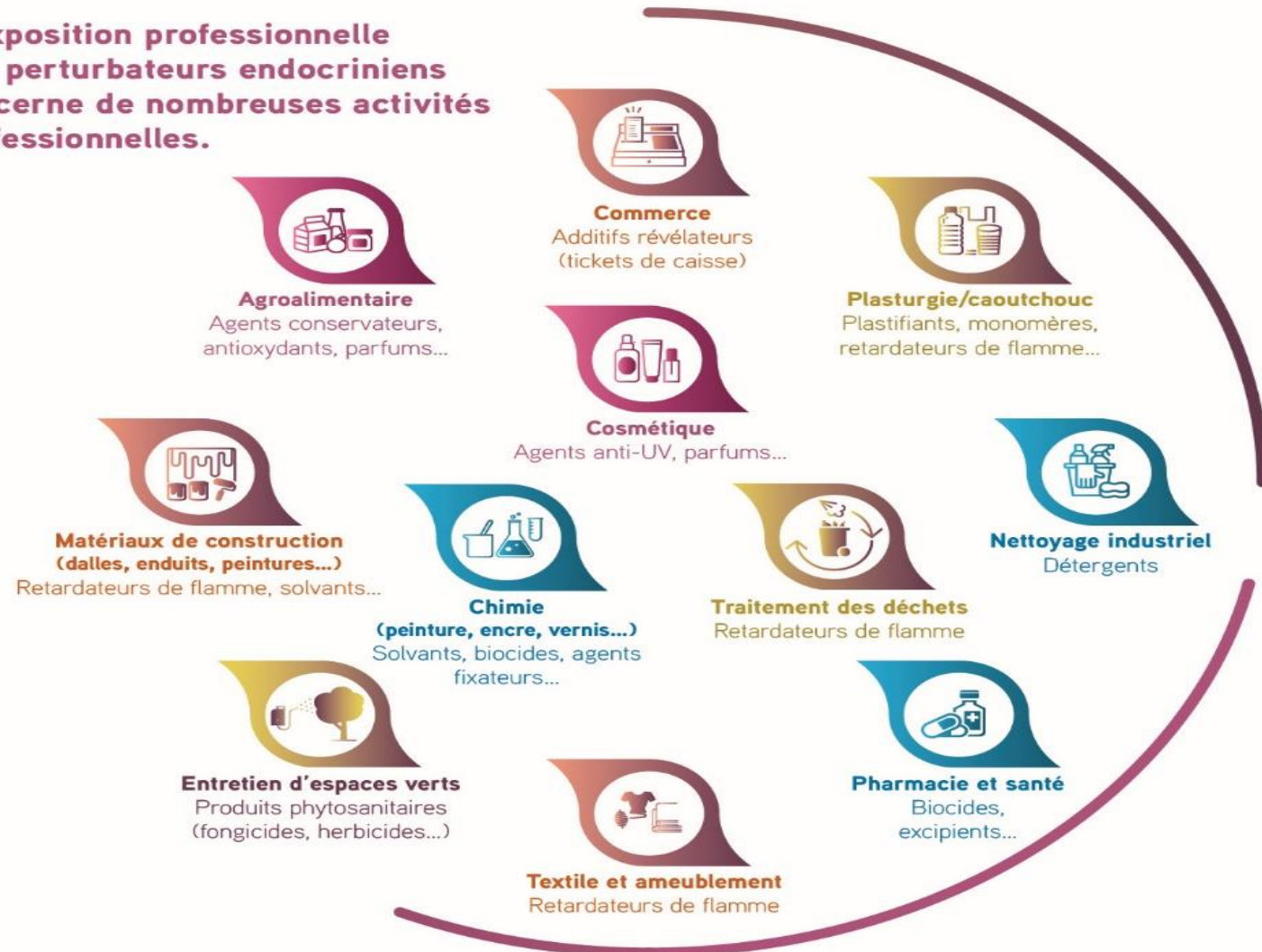


- **Fréquence et niveaux d'exposition** potentiellement **supérieurs** à la population générale

Sources et situations d'exposition professionnelle

Secteurs professionnels concernés

L'exposition professionnelle aux perturbateurs endocriniens concerne de nombreuses activités professionnelles.



Principaux secteurs professionnels concernés

Principaux secteurs concernés	Catégories de produits	Exemples de substances d'intérêt
Agroalimentaire	Agents conservateurs, anti-oxydants, parfums, etc.	Hydroxytoluène butylé (BHT), Hydroxyanisole butylé (BHA), Méthylparabène, etc.
Cosmétique	Agents anti-UV, parfums, etc.	2-Ethyl-hexyl-4-méthoxycinnamate, benzophénone, etc.
Plasturgie et caoutchouc	Plastifiants, monomères, retardateurs de flamme, etc.	Bisphénol A, Résorcinol, Phtalate de diéthyle (DEP), etc.
Energie	Additifs pour l'essence	Méthyl tert-butyl éther (MTBE), etc.
Textile et ameublement	Retardateurs de flamme	Chloroalcane paraffinés, Composés perfluorés, etc.
Chimie (peintures, encres, vernis, etc.)	Solvants, biocides, agents fixateurs, etc.	Acide borique, Perchloroéthylène, Octaméthylcyclotétrasiloxane, etc.
Bâtiments et travaux publics (dalles, enduits, peintures, etc.)	Retardateurs de flamme, solvants, etc.	Phtalate de butyle et de benzyle (BBP), Polybromodiphényléthers (PBDE) etc.
Commerce	Additifs révélateurs (tickets de caisse)	Bisphénol A, Bisphénol S, etc.
Entretien espaces verts	Produits phytosanitaires (fongicides, herbicides)	Deltaméthrine, etc.
Nettoyage industriel	Détergents	Nonylphenol, etc.
Traitement des déchets	Retardateurs de flamme	Polychlorobiphényles (PCB), Polybromodiphényléthers (PBDE) etc.

Situations d'exposition professionnelle

Fabrication et utilisation de matières premières : plastifiants et monomères dans la plasturgie, solvants dans l'industrie chimique...



Production et de la mise en œuvre de divers produits contenant des PE : peintures, colles, vernis, essences, détergents, pesticides, produits cosmétiques et pharmaceutiques, textiles, emballages...

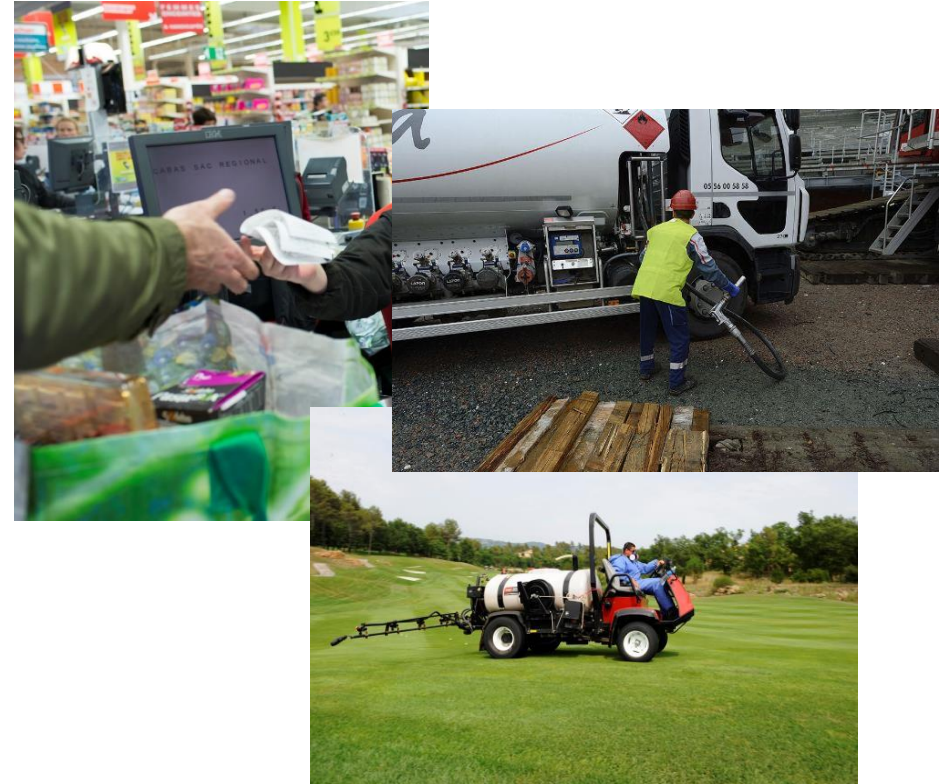


Manipulation de déchets ou de sous-produits générés par certains procédés : émissions lors de l'épandage routier, du nettoyage de fours, du démantèlement d'anciens transformateurs électriques...



Voies d'exposition professionnelle

- Par **inhalation** de fumées, vapeurs, aérosols
- Par **ingestion**, en portant les mains ou des objets contaminés à la bouche, ou par déglutition secondaire à l'inhalation
- Par **voie cutanée** suite à la présence de produits sur la peau



Contexte réglementaire

Code du travail

- **Prévention des risques associés aux PE :**
 - Principes généraux de prévention (articles L. 4121-1 et suivants)
 - **Règles particulières applicables aux ACD définis réglementairement comme CMR** (articles R. 4412-59 à R. 4412-93)
- Dispositions spécifiques pour les **femmes enceintes et allaitantes** :
 - Interdiction de les affecter ou de les maintenir à des postes de travail les exposant à des PE qui satisfont aux critères de toxicité pour la reproduction (article D. 4152-10) :
 - ⇒ de catégorie 1A ou 1B
 - ⇒ de catégorie supplémentaire de danger pour les effets sur ou via l'allaitement – mention de danger H 362 au sens du règlement CLP

Réglementation européenne

- **REACH**: **substances extrêmement préoccupantes** (*SVHC: substance of very high concern*)
- **Règlements PPP et biocides**: « une substance active ne peut être approuvée que si elle n'est pas considérée comme ayant des effets perturbateurs sur le système endocrinien, pouvant être néfastes pour l'homme »
- **CLP**: nouveau règlement délégué 2023/707

Réglementation européenne – CLP (*Classification, Labelling, Packaging*)

publié le 31/03/2023

Règlement délégué 2023/707: NOUVELLES CLASSES DE DANGERS

PERTURBATION ENDOCRINIENNE

- PE santé humaine
- PE environnement

**Catégorie 1: PE avéré ou
présumé**

Catégorie 2: PE suspecté

Autres classes de dangers:

- **PBT:** Persistant, bioaccumulable, toxique
- **vPvB:** très persistant, très bioaccumulable
- **PMT:** Persistant, Mobile, Toxique
- **vPvM:** très persistant, très mobile

CLP-Règlement délégué 2023/707- ETIQUETAGE

Éléments d'étiquetage concernant la perturbation endocrinienne pour la santé humaine

Classification	Catégorie 1	Catégorie 2
Symbole/pictogramme	PAS DE PICTOGRAMME	
Mention d'avertissement	Danger	Attention
Mention de danger	EUH380: Peut provoquer une perturbation endocrinienne chez l'être humain	EUH381: Susceptible de provoquer une perturbation endocrinienne chez l'être humain

CLP-Règlement délégué 2023/707- Dates d'application

Substances: au plus tard le **01/05/2025**

(si présentes sur le marché avant cette date: **01/11/2026**)

Mélanges: au plus tard le **01/05/2026**

(si présents sur le marché avant cette date: **01/05/2028**)

Démarche de prévention

Repérage et identification

- **Intégrer les PE dans une approche globale d'évaluation et de prévention des risques chimiques en entreprise**
- **Repérage et identification des PE:**
 - FDS
 - EDlist
 - ECHA: liste des SVHC
 - Autres listes de PE

Perturbateur endocrinien dans la FDS (règlement UE 2017/2100)

substance inscrite sur la liste des substances candidates à la
procédure d'autorisation en raison de ses propriétés perturbant le
système endocrinien

MENTION DE LA PRÉSENCE DE LA SUBSTANCE :

- **Rubrique 2 : Identification des dangers**

- **2.3 Autres dangers:**

Ou si substance connue pour avoir des
propriétés perturbant le système endocrinien
(règlements biocide et PPP)

Si au sein d'un mélange, en
concentration $\geq 0,1\%$ en masse

- **Rubrique 3 : Composition/informations
sur les composants**

- **3.2.2 Mélanges non classés comme
dangereux:**

Si concentration $\geq 0,1\%$ en poids dans un
mélange

INFORMATION SUR LES EFFETS NÉFASTES, si disponible:

Sur la santé:

- **Rubrique 11 : Informations
toxicologiques**

- **11.2.1 – Propriétés perturbant le système
endocrinien**

Sur l'environnement:

- **Rubrique 12 : Informations écologiques**

- **12.6 Propriétés perturbant le système
endocrinien**

Endocrine Disruptor Lists

The aim of this website is to primarily inform stakeholders about the current status of substances identified as endocrine disruptors (EDs), or under evaluation for endocrine disrupting properties within the EU.

- <https://edlists.org/>

The intention of compiling this information is to improve knowledge about EDs, increase transparency, coherence and consistency, as well as coordination across legislative areas. It is also possible that identification and regulation of additional EDs may be facilitated by this single repository of information.



Discover the ED Lists



Search for substances

ED Lists

- **ED list I:** Substances PE dans la liste candidate/liste d'autorisations + substances actives PE réglementations PPP et biocides. **24 substances PE santé humaine à ce jour**
- **ED list II:** Substances faisant l'objet d'une évaluation de la perturbation endocrinienne dans le cadre d'une législation de l'UE (43 substances PE santé humaine)
- **ED list III:** Substances considérées par l'autorité nationale d'évaluation comme ayant des propriétés de perturbation endocrinienne

Les ED lists sont mises à jour 2 fois par an

Site de l'ECHA: Substances SVHC

- Consulter la liste des SVHC pour leurs propriétés de perturbation endocrinienne: lien depuis le site de l'INRS:

<https://www.inrs.fr/risques/chimiques/faq.html>

LISTES À CONSULTER	COMMENTAIRES
Liste des substances SVHC (Substance Very High Concern)	Les substances susceptibles de faire partie de la liste SVHC sont notamment les substances cancérogènes, mutagènes, toxiques pour la reproduction (CMR), ou des substances possédant des propriétés perturbant le système endocrinien. Cette liste permet de connaître l'état d'avancement du dossier, le pays responsable du dossier, la date d'intention de soumission, la date de soumission ou la date d'abandon.
Liste des substances candidates à l'autorisation	Une substance inscrite sur la liste candidate peut continuer à être mise sur le marché mais le fournisseur de cette substance a l'obligation de communiquer certaines informations. Cette liste permet de connaître la date et les motifs de l'inclusion des substances, la décision de l'Echa et les données extraites du dossier d'enregistrement de la substance concernée.
Liste des substances désignées prioritaires pour être interdites	Une substance jugée prioritaire parmi la liste des substances candidates fait alors partie d'une recommandation. Une recommandation est publiée par l'Echa au moins tous les deux ans. Cette liste donne le numéro et l'année de la publication par l'Echa de la recommandation et les détails du dossier.
Liste des substances interdites nécessitant une autorisation	Une substance inscrite à l'annexe XIV de Reach ne peut plus être utilisée ni être mise sur le marché sans une demande d'autorisation. Cette liste indique les substances interdites après la date d'expiration (« sunset date »), la date limite de dépôt du dossier pour une demande d'autorisation et les utilisations exemptées.

Site de l'ECHA- Liste des SVHC

Last updated 16 mars 2023. Database contains 257 unique substances/entries.

Filter the list

Substance Identifier

bisphenol a

Expected date of submission:

- from -

- to -

Withdrawal date:

- from -

- to -

Submitter:

- All -

Status:

- All -

Scope:

Select

Date of intention:

- from -

- to -

Date of MSC opinion

- from -

- to -

Date of MSC agreement

- from -

- to -

Date of inclusion in Candidate List

- from -

- to -

Filtre

Clear all

Substance name	EC / List no	CAS no	Status	Expected date of submission	Submitter	Scope	
4,4'-isopropylidenediphenol Process related name: bisphenol A	201-245-8	80-05-7	Identified SVHC	08-févr.-2017	France	Endocrine disrupting properties (Article 57(f) - human health)	
4,4'-isopropylidenediphenol Process related name: bisphenol A	201-245-8	80-05-7	Identified SVHC	08-août-2016	Germany	<ul style="list-style-type: none"> Toxic for reproduction (Article 57c) Endocrine disrupting properties (Article 57(f) - environment) Endocrine disrupting properties (Article 57(f) - human health) 	
4,4'-isopropylidenediphenol Process related name: bisphenol A	201-245-8	80-05-7	Identified SVHC	07-août-2017	Germany	Endocrine disrupting properties (Article 57(f) - environment)	
2,2',6,6'-tetrabromo-4,4'-isopropylidenediphenol Process related name: Tetrabromo bisphenol A	201-236-9	79-94-7	Identified SVHC	04-août-2022	Norway	Carcinogenic (Article 57a)	

Export search results to:

XLS

CSV

XML

Autres listes de PE

Existence de nombreuses listes de PE avérés ou potentiels

- *Etablies selon différents critères et poursuivant des objectifs divers*
- *27 initiatives - environ 2000 substances chimiques*
(listes publiées par la CE, initiatives nationales et non gouvernementales)

- **ANSES** : liste de 906 substances d'intérêt du fait de leur activité endocrinienne avérée ou potentielle (avril 2021)

<https://www.anses.fr/fr/content/annexe-de-lavis-et-rapport-de-lanses-relatif-%C3%A0-l%E2%80%99%C3%A9laboration-d%E2%80%99une-liste-de-substances>

- **DEDuCT** : <https://cb.imsc.res.in/deduct/>

Database of endocrine disrupting chemicals and their toxicity profile

Réalisée en 2019, mise à jour en 2021: 792 substances.

Substitution et protection collective

Démarche de prévention pour les PE analogue à celle déployée pour les CMR:

- **Supprimer les PE ou les remplacer par des substances présentant un risque moindre**
 - Attention à ne pas déplacer les risques lors de la substitution
- A défaut, limiter l'exposition par la mise en place de mesures de **protection collective**
 - Par exemple : ventilation et assainissement de l'air, système clos, mécanisation, automatisatisation...

En complément, utiliser des équipements de protection individuelle



Mesures organisationnelles

- **Instaurer des mesures organisationnelles :**

- Procédures de travail bien définies (notices de poste)
- Interdiction d'accès à certaines zones au personnel non habilité...



- **Former et informer les salariés sur les risques et leur prévention,** en l'état actuel des connaissances
- **Pour les femmes enceintes ou ayant un projet de grossesse potentiellement exposées à des PE :**
 - Les encourager à contacter le plus tôt possible leur service de santé et prévention au travail

Rôle du service de prévention et de santé au travail

Rôle du service de prévention et de santé au travail

- Conseil et appui de l'employeur :
 - Sensibilisation au danger des perturbateurs endocriniens
 - Mise en place de la démarche de prévention
 - Informer / former les salariés
- Conseil à l'employeur pour la prise en compte de la situation particulière des femmes enceintes dans le cadre de l'évaluation des risques professionnels formalisés dans le DUER
- Suivi individuel des salariés

Modalités du suivi individuel

- Sur le plan réglementaire :
pas de suivi médical spécifique aux PE
- Si perturbateur endocrinien classé **CMR 1A ou 1B**
=> Suivi individuel renforcé

Lors des visites et examens initiaux et périodiques

- **Recueillir et tracer les expositions** dans dossier médical
- **Inform**er sur dangers des PE (hommes et femmes) + moyens de prévention
- **Recueillir données médicales potentiellement en lien avec les expositions + orienter vers le spécialiste si nécessaire :**
 - Maladies métaboliques
 - Pathologies gynécologiques (endométriose) et obstétricales
 - Difficultés de conception (homme et femme)
 - Fausses couches, prématurité, troubles du développement chez les enfants
 - ...
- **Conseiller les femmes en âge de procréer le plus tôt possible :**
signaler grossesse au médecin du travail + déclarer grossesse à l'employeur
- **Si besoin, adapter le poste :** aménagement, éviction (le professionnel de santé orientera vers le médecin du travail le cas échéant)

Examens paracliniques

- **Recherche d'effets :**

Pas de consensus

A discuter selon :

- Profil toxicologique des substances : effets sur la santé, organes-cibles
- Les conditions et niveaux d'exposition
- Points d'appel à l'interrogatoire ou à l'examen clinique

Examens paracliniques

- **Surveillance biologique de l'exposition professionnelle :**

Intérêts :

Prise en compte de toutes les voies d'exposition

Traçabilité exposition (niveaux collectif et individuel)

Efficacité mesures de prévention en place

Limites :

Peu de valeurs pour les populations de travailleurs

Tenir compte des apports extraprofessionnels le cas échéant

Selon les substances: voir Biotox

Par exemple :

BPA : dosage de BPA urinaire

DEHP : dosage de métabolites urinaires du DEHP

Femme enceinte ou allaitante

- Interdiction d'exposer femme enceinte ou allaitante à substance ou mélange :
 - Toxiques pour la reproduction 1A ou 1B
 - Catégorie supplémentaire effets via ou sur allaitement (H362, pas de pictogramme) : peut être nocif pour les bébés nourris au lait maternel
- Changement temporaire d'affectation de la salariée enceinte en cas d'exposition à des risques particuliers
- Sensibilisation à déclaration précoce de grossesse
- A tout moment si elle le souhaite, orientée sans délai vers médecin du travail (adaptation de poste, changement d'affectation si besoin) (R4624-19)



Bisphénol A: exposition professionnelle lors de la manipulation de papiers thermiques

Bisphénol A: généralités

- **Sources et utilisations:**

- Polycarbonate: contenants alimentaires, CD, lunettes, ...
- Résines époxydes: peintures, les colles, le revêtement des sols ou encore le revêtement des boîtes de conserves et cannettes de boisson.
- Synthèse d'autres polymères et résines (polyester, polysulfone, résines vinylesters...).
- **Révéléateur dans les papiers thermiques (tickets de caisse, reçus de carte de crédit, les étiquettes autocollantes...)**

- **Toxicocinétique:**

- Absorption: bonne par voie orale; **passage percutané (peau humaine *in vitro*)**
- Distribution large
- Métabolisme hépatique (glucurono-conjugaison essentiellement)
- Excrétion urinaire essentiellement, principalement sous forme conjuguée
- Demi-vie plasmatique courte (89 minutes chez des volontaires exposés par voie orale)

BPA: effets sur la santé

- **BPA:**
 - activité œstrogénomimétique
 - activité anti-androgénique
 - interactions avec autres récepteurs hormonaux (thyroïdiens)
- **Toxicité aiguë:** irritation, sensibilisation cutanée
- **Toxicité chronique: effets sur la santé suspectés chez l'Homme**
 - Diabète type 2
 - Effets cardiovasculaires (coronaropathie)
 - Atteinte fonction hépatique
 - Atteinte fonction thyroïdienne
 - Effets sur la reproduction (fertilité)
 - Cancers hormonodépendants

Rapport ANSES 2013: Evaluation des risques du BPA pour la santé humaine

Identification d'une situation à risque:

- **chez les enfants à naître de femmes enceintes exposées au BPA**
- **par voie percutanée lors de la manipulation de tickets thermiques (milieu professionnel notamment)**
- **Pour 4 effets du BPA:**
 - Métabolisme (prise de poids et augmentation lipides sanguins)
 - Glande mammaire (modification de l'architecture de la glande mammaire et susceptibilité aux substances chimiques cancérogènes)
 - Développement cérébral
 - Appareil reproducteur féminin (formation kystes ovariens, augmentation épaisseur endomètre, perturbation cycle ovarien)

Etude INRS: Expositions professionnelles au BPA lors de la manipulation de papier thermique

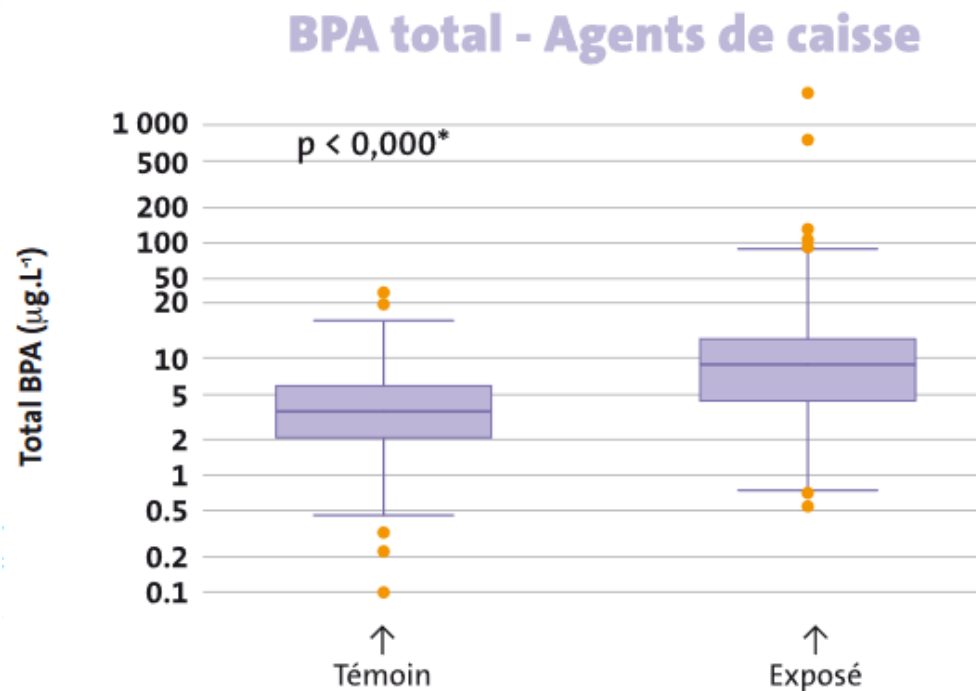
- **Objectif:**

Mesurer l'excrétion urinaire de BPA dans population de salariés manipulant quotidiennement des papiers thermiques et comparaison à population témoin.

- **Matériel et méthodes:**

- Entreprises de différents secteurs (*hôtellerie-restauration, commerces...*)
- **Agents de caisse et témoins: biométrie urinaire BPA + questionnaire**
(*Consommation d'aliments et boissons susceptibles d'être sources de BPA (aliments en conserve, boissons en canette, abat), consommation de tabac, manipulation de colles, peintures, susceptibles d'être à base de résines époxydiques...*)
- Tickets thermiques: dosage BPA

Résultats (extraits)



Distribution des concentrations de BPA total dans le groupe Témoin et le groupe Exposé des agents de caisse (échelle logarithmique)

- 90 agents de caisse et 44 témoins
- BPA urinaire détecté chez tous les individus des 2 groupes

- **Excrétion BPA total:**

Agents de caisse > Témoins

Médiane concentration BPA total urinaire:

Agents de caisse/Témoins = 2,5

- Exposition extraprofessionnelle au BPA: pas de différence significative entre agents de caisse et témoins

Manipulation papier thermique => exposition professionnelle au BPA

BPA: restriction dans le papier thermique (REACH)



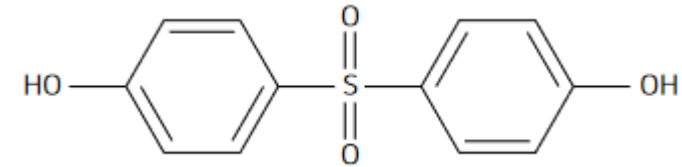
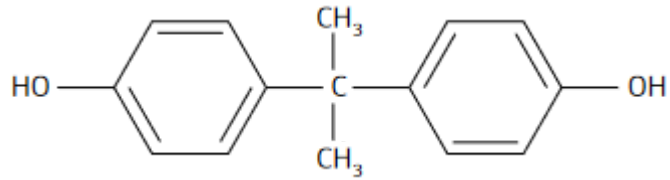
ANNEX XVII TO REACH – Conditions of restriction

Restrictions on the manufacture, placing on the market and use of certain dangerous substances, mixtures and articles

Entry 66
Bisphenol A
CAS No 80-05-7
EC No 201-245-8

Conditions of restriction
Shall not be placed on the market in thermal paper in a concentration equal to or greater than 0,02 % by weight after 2 January 2020.

Substituer le BPA par le Bisphénol S (BPS)?



- BPS = un des principaux substituts au BPA dans les papiers thermiques
 - Effets toxiques du BPS potentiellement similaires à ceux du BPA (rares données toxicologiques). Activité oestrogénique et antiandrogénique *in vitro*.
 - Exposition environnementale au BPS attestée par des données de biométrie urinaire (population non professionnellement exposée)
 - Augmentation de l'excrétion urinaire de BPS chez les agents de caisse due à la manipulation quotidienne de papiers thermiques
- ⇒ Papier thermique = source d'exposition professionnelle au BPS

!!! Proscrire la substitution du BPA par le BPS

Conclusion

CONCLUSION

- Expositions professionnelles aux PE multiples et variées, dans de très nombreux secteurs d'activité
- Ne pas attendre pour agir=>prévention à mettre en place
- Repérage des PE:
 - Des outils existent (listes); classification et étiquetage à venir
- Traiter les PE comme des agents CMR:
 - Suppression
 - Substitution: ne pas substituer par une substance dont les données toxicologiques sont lacunaires
- SPST:
 - Informer employeurs et salariés
 - Pas de suivi médical spécifique ni consensuel
 - Importance de la traçabilité

Pour aller plus loin

Quelques exemples d'études en cours

- Expositions au résorcinol et aux perturbateurs endocriniens chez les coiffeuses et effets sur la fonction thyroïdienne (Epidémiologie en entreprise)
- Passage percutané du Bisphénol S et modélisation (Toxicologie et biométrie)
- Etude et prévention des expositions aux retardateurs de flamme dans les déchets d'équipements électriques et électroniques, DEEE (Ingénierie des procédés)
- Evaluation de la toxicité prénatale de retardateurs de flamme organophosphorés chez le rat. Effets endocriniens (Toxicologie et biométrie)

- Dossier web INRS « Les perturbateurs endocriniens », 2021
<https://www.inrs.fr/risques/perturbateurs-endocriniens/ce-qu-il-faut-retenir.html>
- Perturbateurs endocriniens : quels enjeux pour la prévention ?, INRS, ED 8001, 2018
- Perturbateurs endocriniens, mieux les connaître pour prévenir les risques en milieu de travail, INRS, ED 6377, 2020
- Bisphénol S dans le papier thermique : quelle exposition cutanée pour les agents de caisse ?, INRS, RST 161, TF 277, 2020
- Les retardateurs de flamme dans les filières de traitement des DEEE, INRS, HST 261, 2020
- Perturbateurs endocriniens en milieu de travail : priorité à la surveillance et à la recherche, INRS, HST 245, NT45, 2016
- Surveillance biologique de l'exposition au phtalate de di (2-Ethylhexyle) dans 6 entreprises françaises, INRS, RST133. TF205, 2013
- Perturbateurs endocriniens : contexte, dangers, sources d'exposition et prévention des risques en milieu professionnel, INRS, RST 148, TC156, 2016
- Fiches toxicologiques INRS : bisphénol A (FT 279), bisphénol S (FT 297), PCB (FT 194), MTBE (FT 242), Résorcinol (FT 178), acide borique (FT 138)...
- Recherche des substituts du bisphénol A dans les papiers thermiques: résultats de l'étude INRS, INRS, RST 163, AC149, 2020
- Demeter (Documents pour l'évaluation médicale des produits toxiques vis-à-vis de la reproduction), INRS
<https://www.inrs.fr/publications/bdd/demeter.html>
- Grossesse, maternité et travail, INRS, Aide-mémoire juridique TJ14, 2018
- Biotox (Guide biotoxicologique pour les médecins du travail), INRS <https://www.inrs.fr/publications/bdd/biotox.html>
- ...





Notre métier, rendre le vôtre plus sûr

Merci de votre attention



www.inrs.fr

You Tube

