



Exposition aux perturbateurs Endocriniens et impact en santé au travail

Christophe Rousselle
DER-UEDRS

Vendredi 21 juin 2013

Définition PE

- Le concept de perturbateur endocrinien est né de découvertes qui se sont à un moment cristallisées à la conférence de Wingspread en 1991. **Sa définition reste encore débattue.**
- «substance exogène ou mélange **qui altère** la (les) fonction(s) du système endocrinien et, par voie de conséquence, cause un **effet nocif** sur la santé chez un organisme intact, sa descendance ou des sous populations» (EPA). *International Programme on Chemical Safety (IPCS) (2002)*



effet adverse et mécanisme PE

Fertilité

Effets sur le développement

Classification substances chimiques

Danger	Catégorie	N
Carcinogénicité	1A	823
	1B	1538
	2	1728
Reproduction	1A	647
	1B	1065
	2	2002
Toxicité chronique	1	1361
	2	2402
Toxicité dose unique	1	432
	2	342



Source : JRC Scientific and policy reports, 2012

Classification PE 1/2

Danger	Catégorie	ED cat 1	% cat 1	ED cat 2	% cat 2
Carcinogénicité	1A	1	0,5	3	2,4
	1B	8	4,2	4	3,2
	2	25	13	10	8
Reproduction	1A	5	2,6	5	4
	1B	13	6,8	8	6,4
	2	15	7,8	13	10,4
Toxicité chronique	1	17	8,9	12	9,6
	2	41	21,4	17	13,6
Toxicité dose unique	1	4	2,1	4	3,2
	2	4	2,1	0	0
nb classif		133		76	
nb composés		80	41,7	45	36

Cat 1: PE avéré
n =192
Cat 2: PE suspecté
n= 125

Source : JRC Scientific and policy reports, 2012



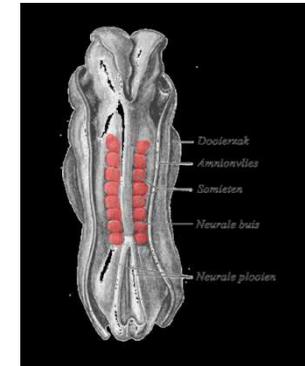
Proposition Anses: VLEP - 8h DEHP

- Effet critique : effets sur la fertilité (aspermato-genèse bilatérale)
- Etude clé retenue : David *et al.*, (2000); étude de 104 semaines par voie orale chez le rat F344 (doses : 0; 5,8 ; 28,9 ; 146,6 ; 789; mg/kg/j)
- Extrapolation voie à voie : $NOAEL_{\text{inhalé estimé}} \text{ (mg.m}^{-3}\text{)} = 7,6 \text{ mg.m}^{-3}$
(absorption par voie orale 50% et absorption par voie inhalée 100%)
- Facteurs de sécurité :
 - FS_H (variabilité inter-individuelle) : 3 (sensibilité entre individu chez l'adulte non connue)
 - FS_s (différence voie d'exposition) : 3 (la voie d'exposition n'est pas la plus adaptée à la construction d'une VLEP et nécessite une extrapolation source d'incertitude)

Effet critique	Dose critique	FS	VLEP-8h
Aspermato-genèse	$NOAEL = 5,8 \text{ mg.kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ <u>Extrapolation voie à</u> <u>voie</u> $NOAEL_{\text{HECinhalé}} = 7,6$ mg. m^{-3}	9 FS_H 3 FS_s 3	0,8 mg.m⁻³

Périodes de développement chez les mammifères

	Rat (j)	Singe (j)	Homme (j)
Formation blastocyte	3-5	4-9	4-6
Implantation	5-6	9	6-7
Organogenèse	6-17	20-45	21-56
1 ^{er} battement cardiaque	10.2		22
Bourgeon membre	10-11	25-27	29-32
Différenciation testicules	14.5		43
Fermeture palais	16-17	45-47	56-58
Terme gestation	21-22	166	267



D'après Casarett et Doll's 2d edition



2 premier mois de grossesse: période critique!

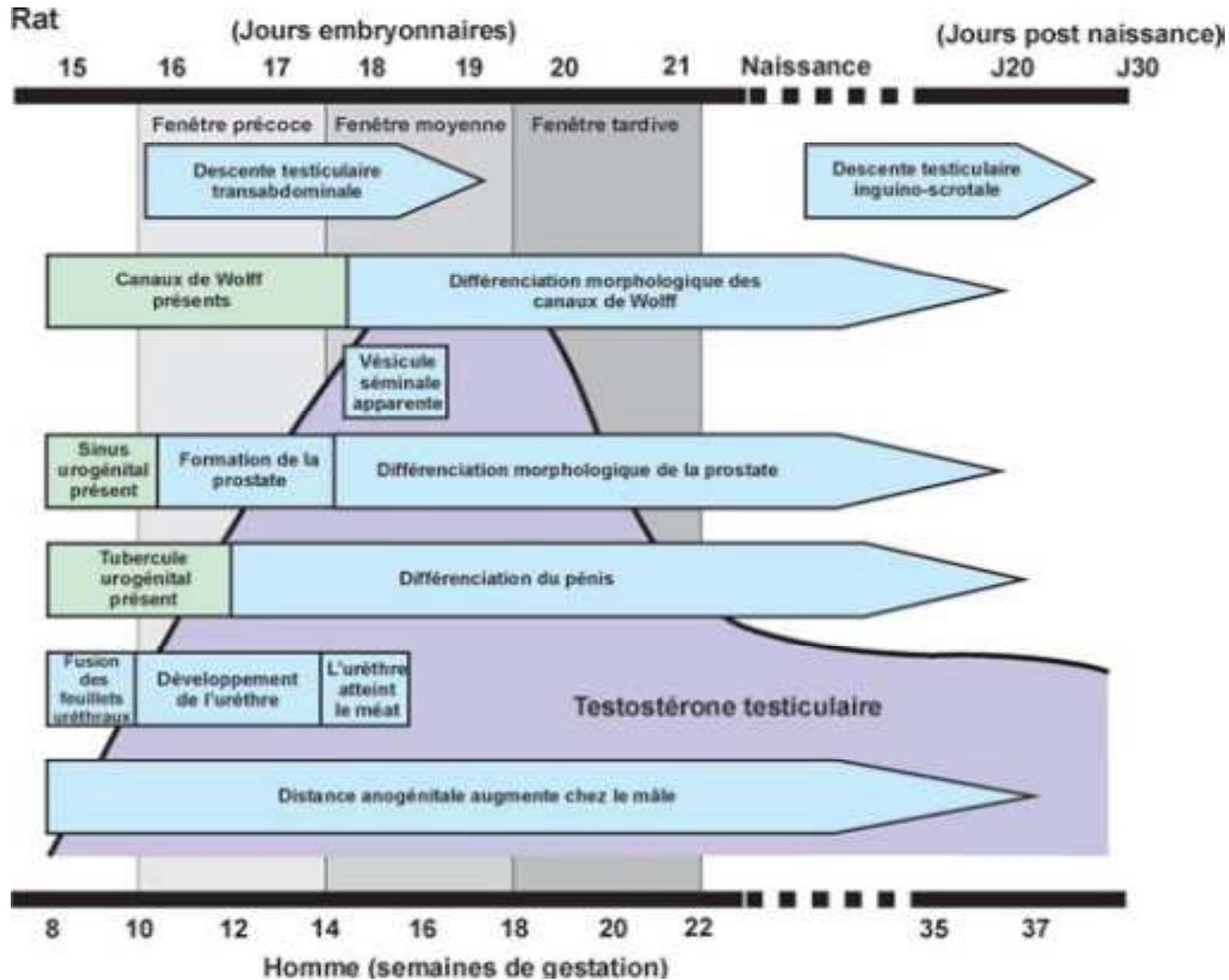


Diagramme représentant les principales périodes du développement du tractus génital mâle chez l'homme et le rat, en relation avec le niveau de production de testostérone (d'après Welsh et coll., 2008)

Evaluation des risques du bisphénol A (BPA) pour la santé humaine



Source : Internet

Saisines DGPR et DGS - Bisphénol A

→ Agence saisie le 4 juin 2009 par la DGS (Ministère en charge de la santé) :

« (...) Identifier, dans le champs de compétence de l'agence, s'il existe des produits destinés au grand public contenant des substances reprotoxiques et perturbateurs endocriniens, quantifier leurs utilisations, les niveaux d'exposition qui en résultent et procéder à une évaluation bénéfice/risque. (...) »

→ Agence saisie le 18 février 2010 par la DGPR (Ministère en charge de l'écologie) :

« (...) Engager des travaux portant sur les risques sanitaires résultant d'une exposition de l'Homme au bisphénol A via l'environnement. (...) »

Saisine DGPR et DGS – ERS Bisphénol A : Objectifs

- Identifier les produits et/ou articles contenant du Bisphénol A et estimer les expositions de la population générale et certaines expositions professionnelles exposées *via la* manipulation de produits finis contenant une substances PE et/ou R2 lors de leur activité professionnelle
- Conduire une évaluation des effets sanitaires du Bisphénol A pour tout type d'effets toxicologiques potentiels (ex. toxicologie de la reproduction, thyroïdien, immunitaire, comportement, obésité...)
- Evaluer la pertinence de la conduite d'une évaluation des risques sanitaires
- Identifier les substituts au Bisphénol A ainsi que leurs effets sur la santé humaine
- Envisager des pistes de substitution
- Documenter les représentations sociales, l'analyse des incertitudes et leurs interprétations.

Rapports produits en réponse aux saisines

1/ Rapport d'expertise collective sur l'« évaluation des risques du bisphénol A (BPA) pour la santé humaine » ;

2/ Rapport d'expertise collective sur les autres composés de la famille des bisphénols (Bisphénol S, F, M, B, AP, AF, BADGE) ;

3/ Rapport d'étude sur la « substitution du bisphénol A : état des lieux sur les alternatives au BPA, identification des dangers des substituts potentiels au bisphénol A » ;

4/ Rapport d'appui scientifique et technique sur la synthèse et étude des auditions en contribution à la saisine n°2009-SA-0331 : « expertise sur les risques sanitaires pour le consommateur liés à des substances reprotoxiques et/ou perturbateurs endocriniens présents dans des produits et/ou articles mis sur le marché ».

Evaluation des risques du bisphénol A (BPA) pour la santé humaine



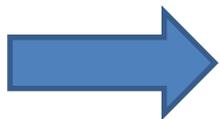
Source : Internet

Démarche scientifique

- **Consultation des rapports d'expertise antérieures :**
 - RAR-UE, 2002-2008; JRC, 2010; NTP-CERHR, 2008; Santé Canada, 2008; Inserm 2011,
- **Analyse « fine » de la bibliographie récente avec focus sur:**
 - Études épidémiologiques
 - Études expérimentales postérieures aux rapports d'expertise
 - Doses testées < NOAEL de 5 mg/kg/j
 - Etudes OCDE/ BPL et études « académiques »
 - Voie orale et voie sous-cutanée
- **Identification des dangers du BPA:**
rapport Anses 2011

Analyse des études

- Étude de « **bonne qualité** » :
 - méthodologie appropriée (cohérence du modèle d'exposition, prise en compte des facteurs de confusion,...) un nombre suffisant d'observations
- Étude présentant des « **limites méthodologiques non majeures** »
 - lorsque l'un des aspects ci-dessus n'est pas considéré comme pleinement satisfaisant. Néanmoins, l'apport de l'étude à l'expertise a justifié sa prise en compte.
- Étude présentant des « **limites méthodologiques majeures** »
 - lorsqu'elle présente des **insuffisances rédhibitoires** : faible effectif de la population examinée, non prise en compte de facteurs de confusion pertinents dans les études épidémiologiques,...

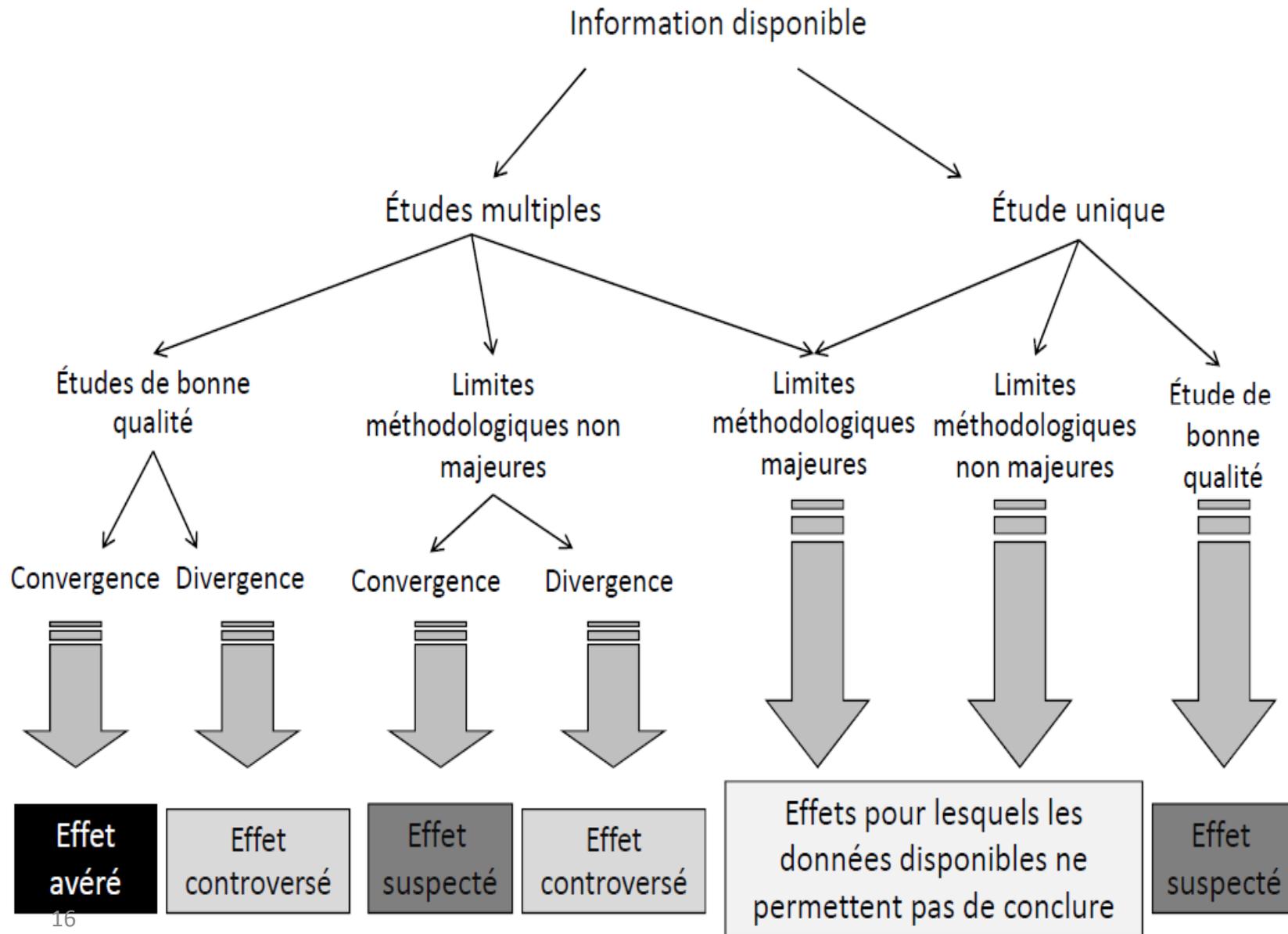


***Classement des effets
selon un arbre décisionnel***

Discussion préliminaire – Difficultés méthodologiques

- Limites des études épidémiologiques
- Transposition des données animales à l'homme
- Divergences des résultats expérimentaux aux faibles doses
- Relation dose–réponse (courbe non monotone)
- Hétérogénéité des protocoles : voie d'administration, période d'exposition, ...
- Données de toxicocinétique, facteur de biodisponibilité

Classement des effets



Effets évalués

1. Effets sur le système reproducteur mâle
2. Effets sur le système reproducteur femelle
3. Effets sur le cerveau et le comportement
4. Effets sur le métabolisme et le système cardiovasculaire
5. Effets sur la thyroïde
6. Effets sur le système immunitaire
7. Effets sur l'intestin
8. Effets sur la prostate
9. Effets sur la glande mammaire
- 10. Effets sur l'environnement*

Effets retenus *en* première intention pour l'ERS (2011)

les effets jugés :

« *avérés* » *chez l'animal* :

L'augmentation de la survenue de kystes ovariens lors d'expositions pré et post-natales,

Les modifications hyperplasiques de l'endomètre lors d'expositions pré et post-natales,

L'avancement de l'âge de la puberté lors d'expositions pré et post-natales,

L'altération de la production spermatique lors d'expositions à l'âge adulte,

Les modifications histologiques sur la neurogenèse lors d'expositions pré ou périnatale,

Les effets sur la lipogenèse suite à une exposition prénatale, périnatale ou à l'âge adulte,

Les effets sur la glande mammaire : accélération de la maturation architecturale de la glande mammaire à l'âge adulte et développement de lésions hyperplasiques intra-canalaires en lien avec une exposition pré ou périnatale au BPA.

« *suspectés* » *chez l'Homme* :

Les effets sur la maturation ovocytaire chez la femme dans un contexte de procréation médicalement assistée,

Les effets sur les pathologies cardiovasculaires (maladies coronariennes) et le diabète.

Démarche scientifique

Identification des dangers, relations Dose-réponse et données de biodisponibilité

- **Pour les effets « avérés » chez l'animal et « suspectés » chez l'Homme (Anses, 2011) :**

- ↳ Analyse des publications scientifiques

- ↳ Pour chaque organe ou fonction considéré, les experts ont retenu le ou les effet(s) critique(s) les plus pertinent(s), tant en termes de niveaux de doses que de transposabilité à l'Homme de ce type d'effet.

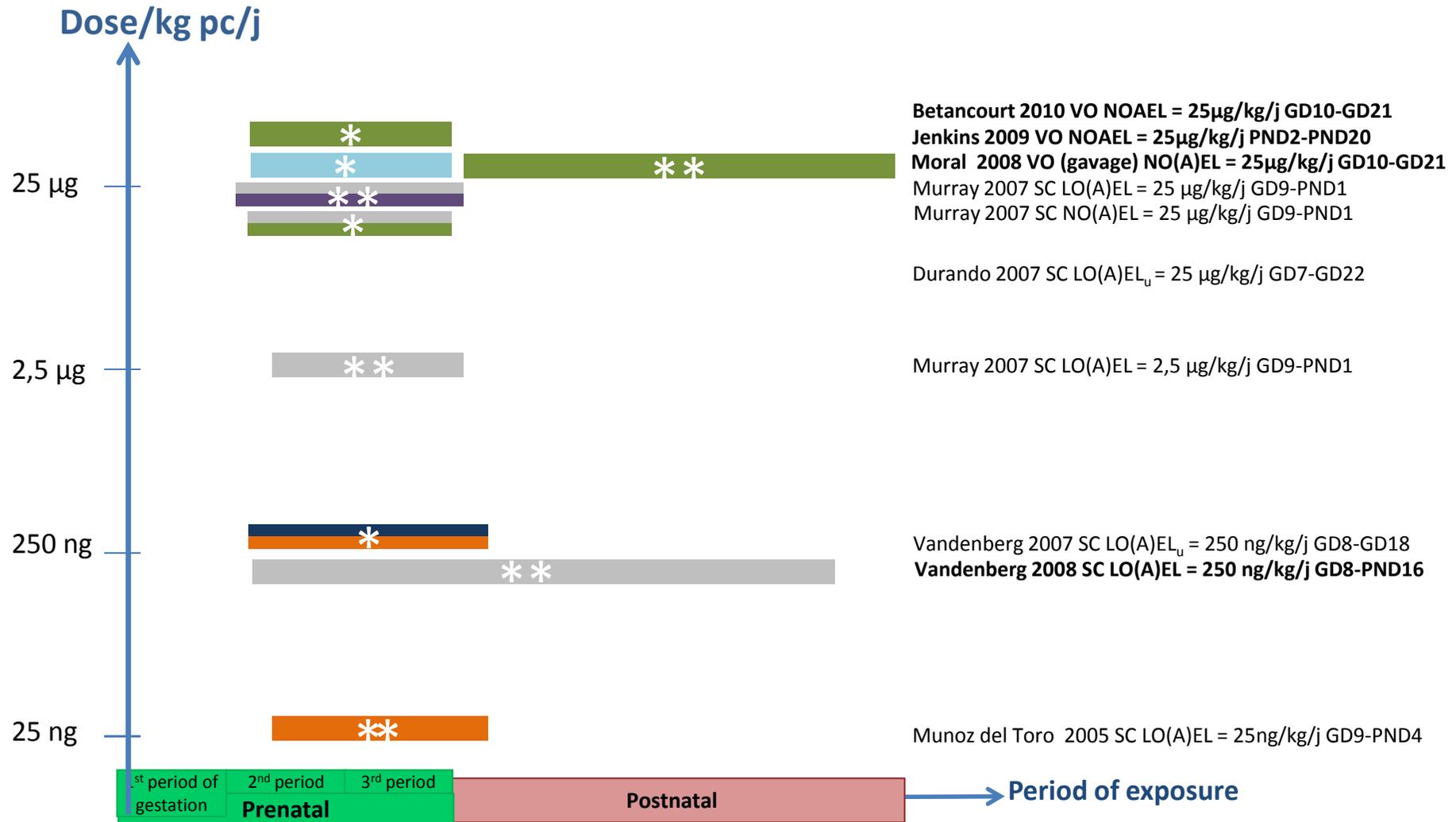
- ↳ Ensuite, pour chaque effet, une étude clé a été choisie par les experts.

- ↳ Les études jugées de bonne qualité rapportant ces effets ont été prises en considération en première intention et ont été considérées avec un poids plus important.

- ↳ Enfin, les doses repères dérivées de ces études (NOAEL et/ou LOAEL) ont été proposées par les experts en vue de leur utilisation pour l'ERS.

- **Expertise sur l'absorption et la biodisponibilité du BPA selon différentes voies d'exposition : analyse de la littérature scientifique et conclusions des experts**

Effets sur la glande mammaire



Ductal branching	Carcinogenic in the DMBA model
Ductal hyperplasia (with or without inducer)	Induction of CIS
Increased numbers of TD and/or TEB	Alteration of the development of the stroma



** To be used for Risk Assessment

* Secondary for Risk Assessment

Effets et Repères Toxicologiques (RT) associés retenus pour l'ERS

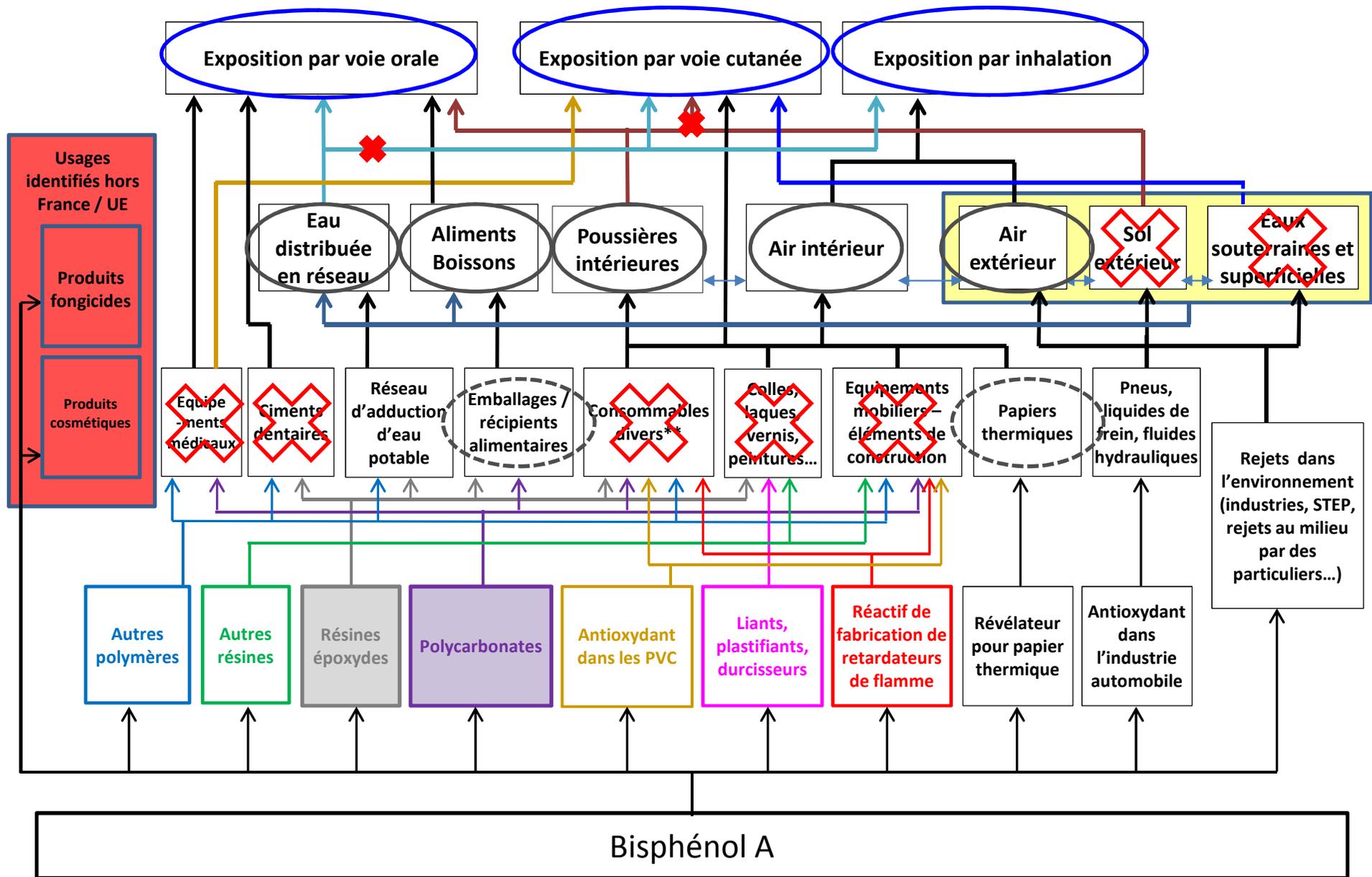
Effets critiques	Référence étude	Voie d'exposition	LOAEL	NOAEL	NOAEL interne par application d'un facteur de biodisponibilité de 3%	RT interne par application d'une MOS de 300 sur le NOAEL interne
			(µg/kg/j)	(µg/kg/j)	(µg/kg/j)	(µg/kg/j)
Cerveau et comportement	Xu <i>et al.</i> , 2010c	orale	/	50	1,5	0,005
Appareil reproducteur femelle	Rubin <i>et al.</i> , 2001	orale	/	100	3	0,01
Métabolisme et obésité	Miyawaki <i>et al.</i> , 2007	orale	260	87 *	2,6	0,009
Glande mammaire	Moral <i>et al.</i> , 2008	orale	/	25	0,75	0,0025

* NOAEL ajusté calculé en divisant par 3 le LOAEL disponible

Caractérisation des expositions : Démarche

- ↪ **Identification des sources, compartiments et voies d'exposition au BPA : élaboration d'un schéma conceptuel (bibliographie, enquête de filières) ;**
- ↪ **Disponibilité de données de contamination (littérature scientifique, études spécifiques menées à la demande de l'Anses) ;**
- ↪ **Analyse des données disponibles ;**
- ↪ **Elaboration de scénarios d'exposition.**

→ Schéma conceptuel d'exposition



** : CD, DVD, ordinateurs, écrans, éléments électriques, appareils électroménagers, téléphones portables, équipements optiques, articles de sport...

Documentation de l'exposition au BPA

- via le compartiment aérien (air intérieur et air extérieur)
- via les poussières domestiques
- via l'alimentation et les eaux destinées à la consommation humaine
- via la manipulation de tickets thermiques

Profil toxicologique

- Effet(s)
- Dose(s) critique(s) pour différent(s) effet(s)
- Population(s) cible(s)
- Toxicodynamie
- Toxicocinétique

Dose Interne d'Exposition ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$) via une approche probabiliste (distribution de probabilités)

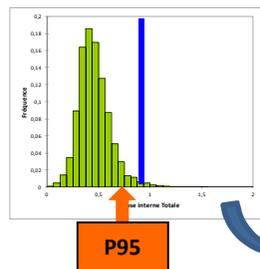
Calcul des repères toxicologiques (RT) pour chaque effet à considérer :

$$\text{RT}_{\text{final}} (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}) \text{ interne} = \text{NOAEL} * F_{\text{biodisponibilité}} / 300$$

(ou $\text{LOAEL} * F_{\text{biodisponibilité}} / 900$)

2 situations possibles :

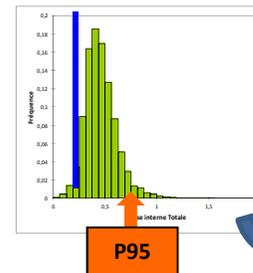
1



P95 < RT
Le risque est négligeable



2



P95 > RT
Il existe des situations à risque



+ niveau de confiance associé aux résultats de l'ERS :

Elevé

Modéré

Limité

Evaluation des risques du BPA pour la santé humaine

Population exposée considérée : Femmes enceintes



RESULTATS



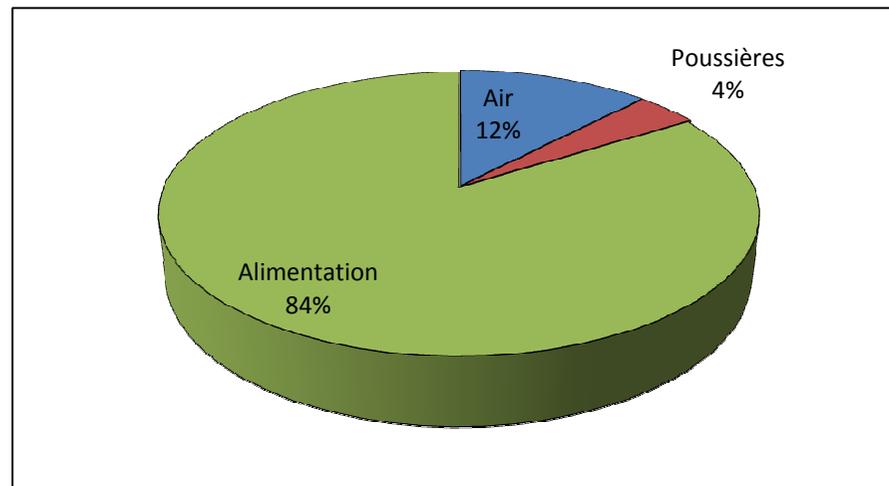
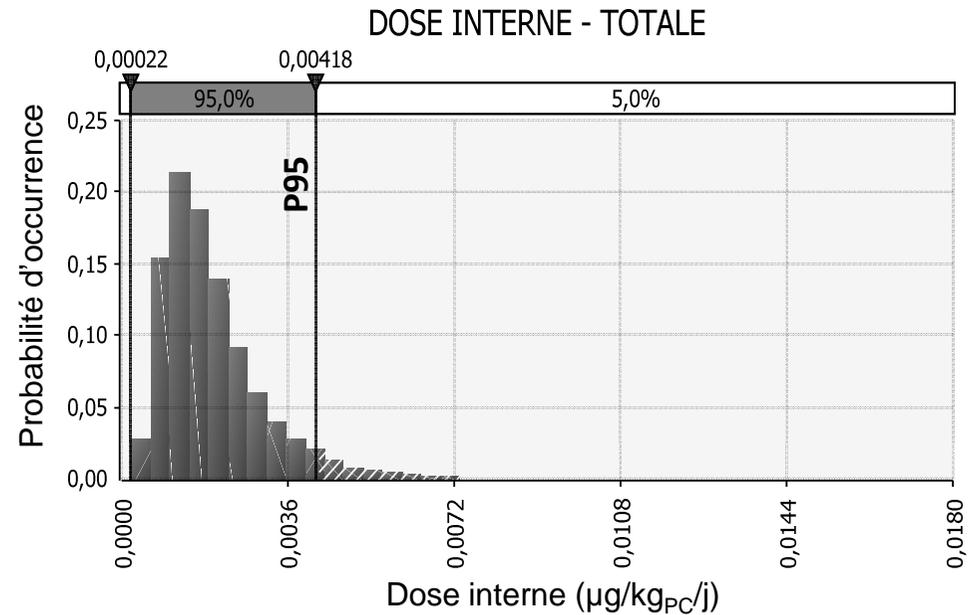
Source : Internet

Exposition agrégée – Femmes enceintes

Dose interne totale ($\mu\text{g}/\text{kg}_{\text{PC}}/\text{j}$) = DI air + DI poussières + DI alimentation



Minimum	2,20E-04
P5	7,40E-04
P25	1,19E-03
P50	1,68E-03
P75	2,41E-03
P90	3,40E-03
P95	4,18E-03
Maximum	1,70E-02
Moyenne	1,97E-03



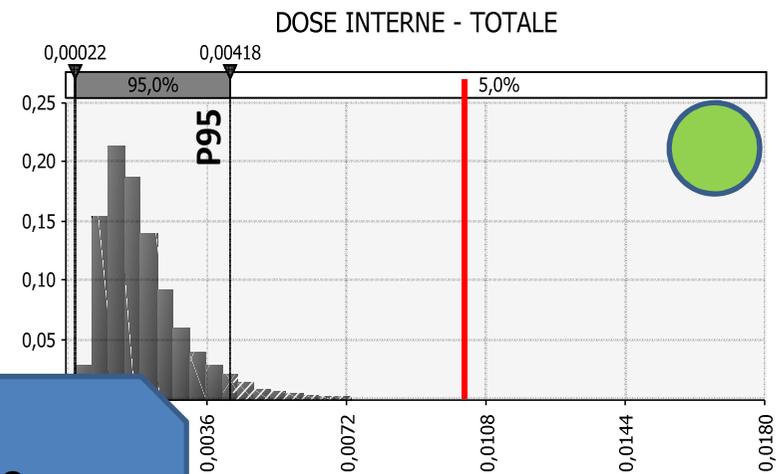
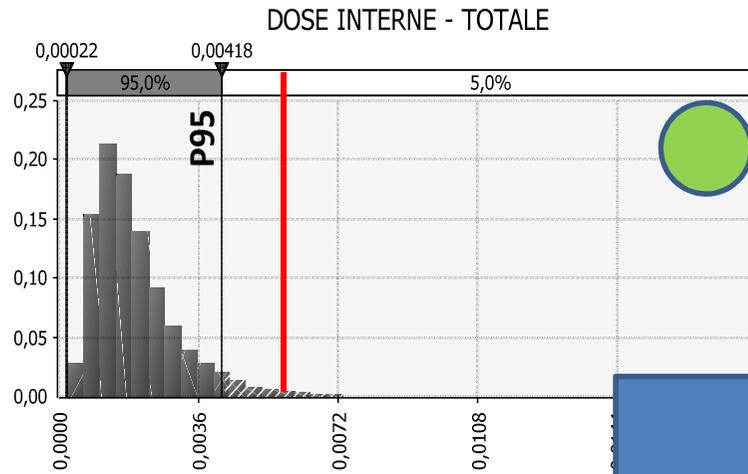
Effet sur Cerveau
et comportement

$RT_{final} = 0,005 \mu\text{g/kg/j}$



Effet sur appareil
repro femelle

$RT_{final} = 0,01 \mu\text{g/kg/j}$



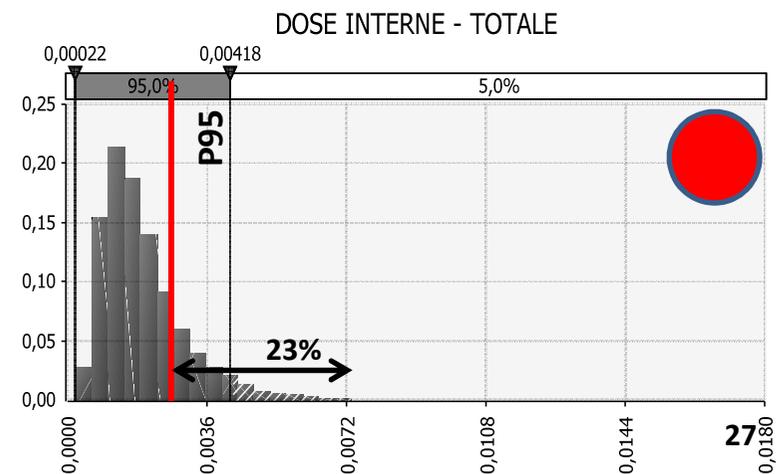
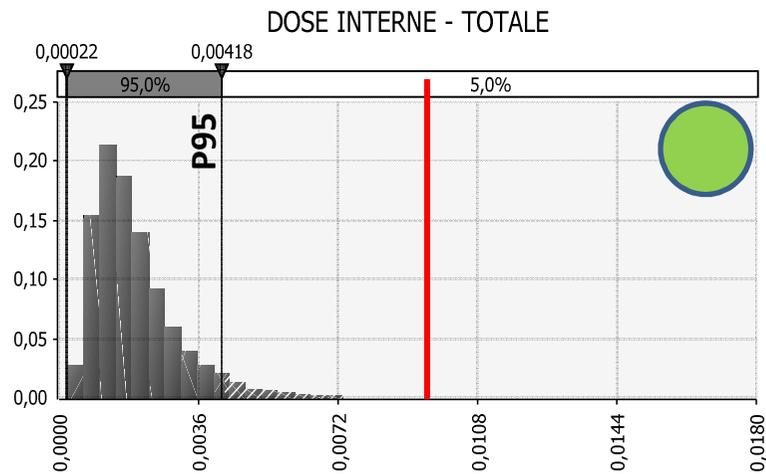
Niveau de
confiance modéré

Effet sur
métabolisme et
obésité

$RT_{final} = 0,009$

Effet sur glande
thyroïdienne

$RT_{final} = 0,0025 \mu\text{g/kg/j}$



Manipulation de tickets thermiques

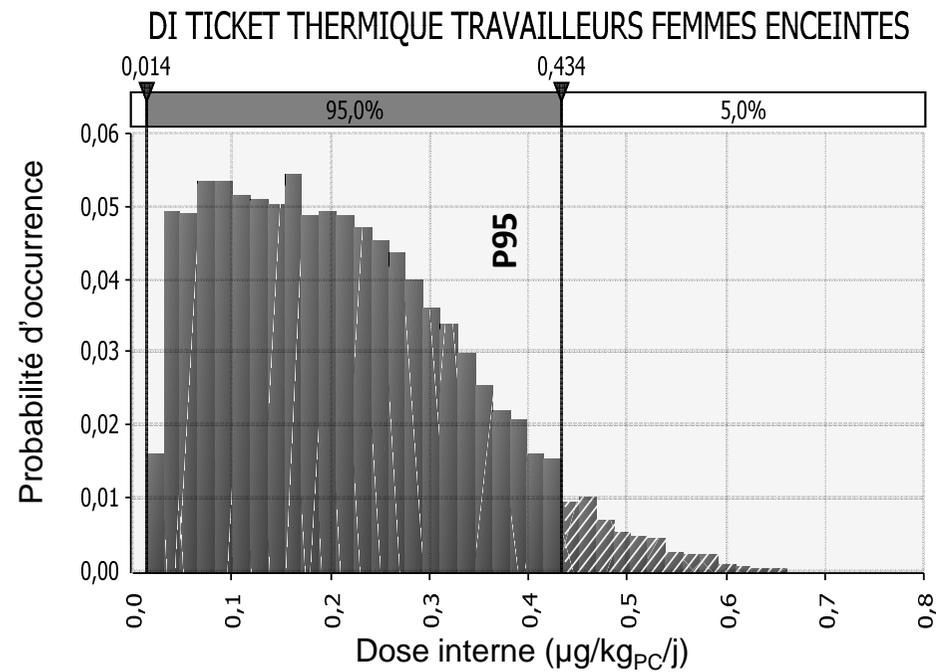
Scénario type « agent de caisse » – Femme enceinte



$$DJE (\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}) = \frac{F (\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}) \times D (\text{h}\cdot\text{j}^{-1}) \times S (\text{cm}^2)}{Pc (\text{kg})}$$

Dose interne ($\mu\text{g}/\text{kg}_{PC}/\text{j}$)

Minimum	0,01
P5	0,05
P25	0,11
P50	0,20
P75	0,29
P90	0,38
P95	0,43
Maximum	0,71
Moyenne	0,21



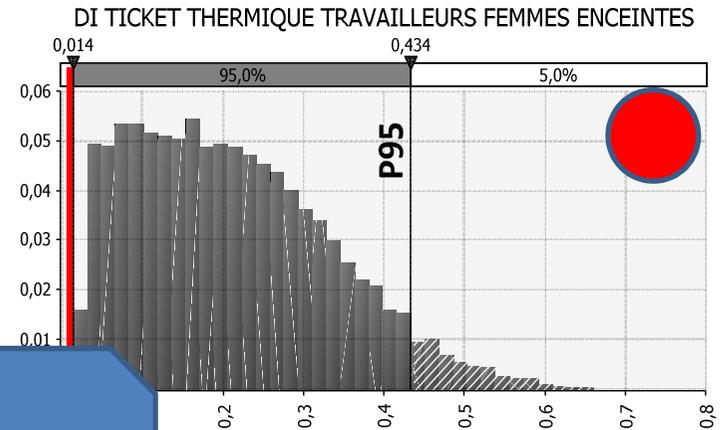
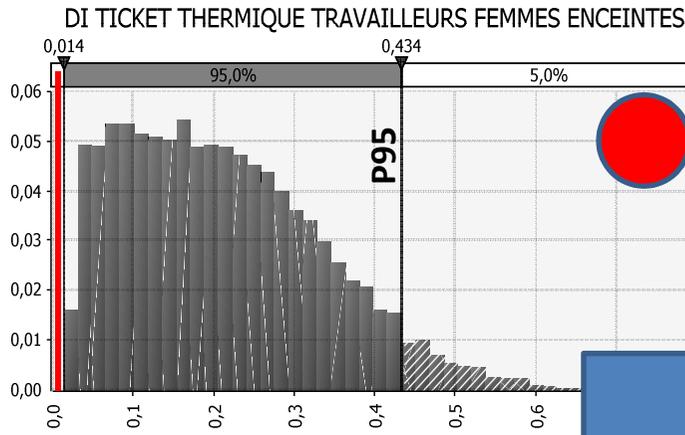
Effet sur Cerveau
et comportement

$RT_{final} = 0,005 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$



Effet sur appareil
repro femelle

$RT_{final} = 0,01 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$



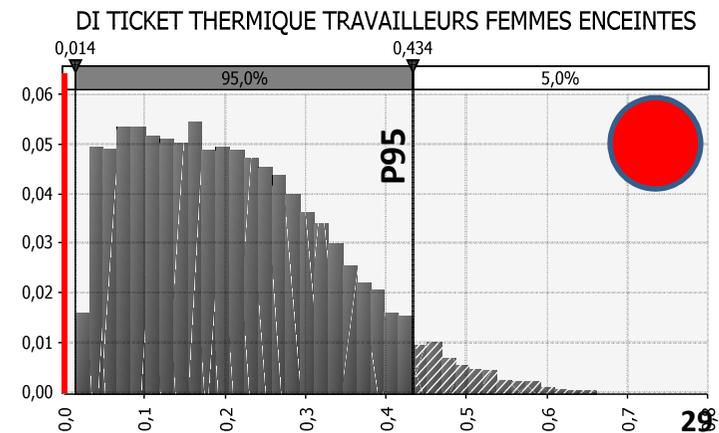
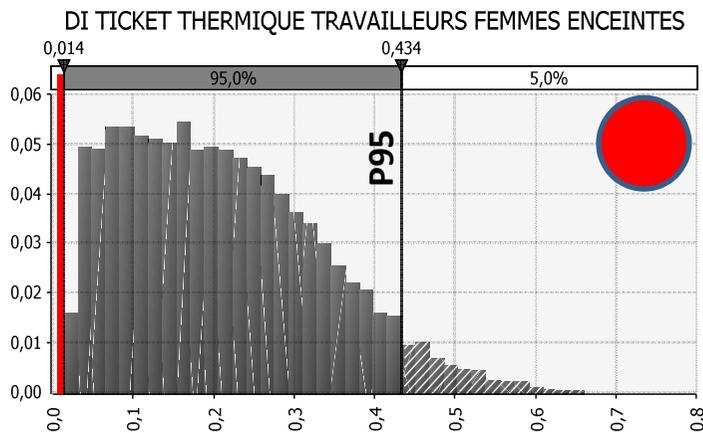
Niveau de
confiance limité

Effet sur
métabolisme et
obésité

$RT_{final} = 0,009$

Effet sur glande
thyroïdienne

$RT_{final} = 0,0025 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$



Manipulation de tickets thermiques

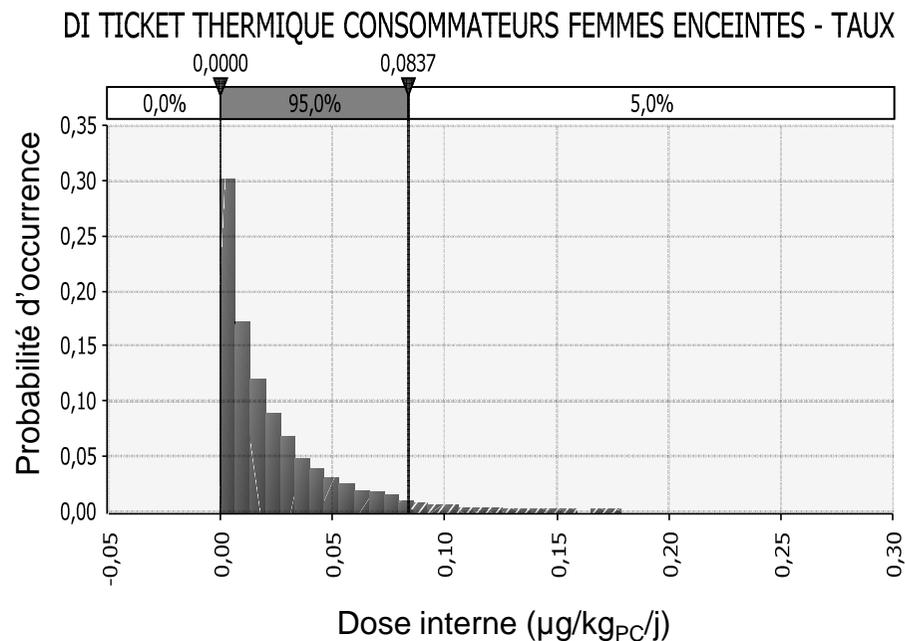
Scénario « Consommateur » – Femme enceinte



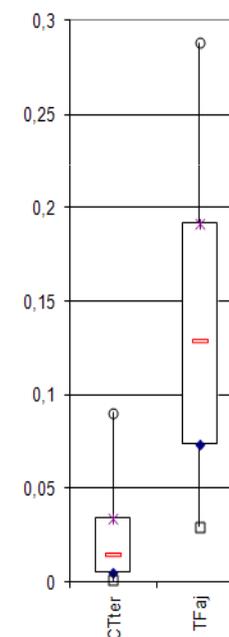
$$\text{DJE } (\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}) = \frac{\text{Tabs } (\%) \times Q (\mu\text{g}/\text{doigt}) \times Nc (\text{nb doigt}) \times D (\text{h}\cdot\text{j}^{-1}) / 2 (\text{h})}{Pc (\text{kg})}$$

Dose interne ($\mu\text{g}/\text{kg}_{\text{PC}}/\text{j}$)

Minimum	$9,13 \cdot 10^{-6}$
P5	$8,82 \cdot 10^{-4}$
P25	$5,12 \cdot 10^{-3}$
P50	0,01
P75	0,03
P90	0,06
P95	0,08
Maximum	0,26
Moyenne	0,02



◆ Q1 □ P5 - médiane ○ P95 × Q3



Effet sur Cerveau
et comportement

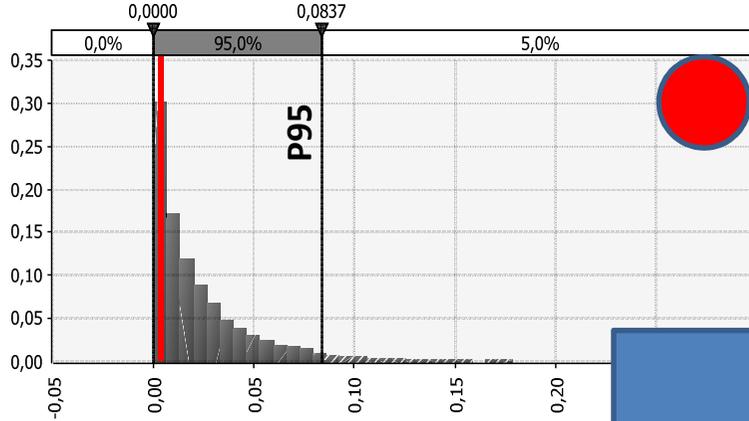
$RT_{final} = 0,005 \mu\text{g/kg/j}$



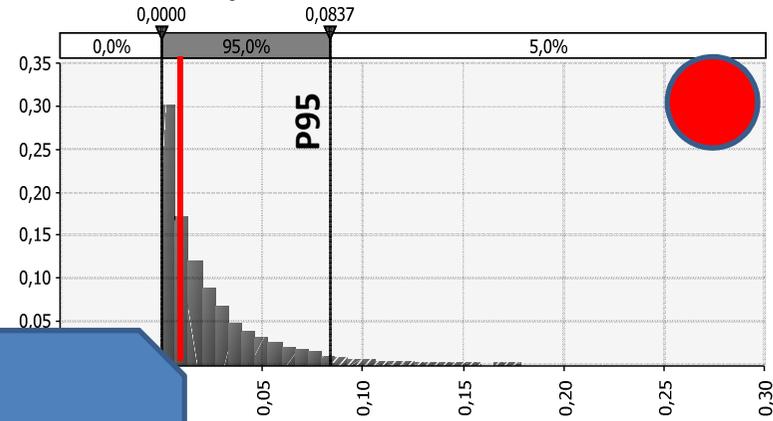
Effet sur appareil
repro femelle

$RT_{final} = 0,01 \mu\text{g/kg/j}$

DI TICKET THERMIQUE CONSOMMATEURS FEMMES ENCEINTES - TAUX



DI TICKET THERMIQUE CONSOMMATEURS FEMMES ENCEINTES - TAUX



Niveau de
confiance limité

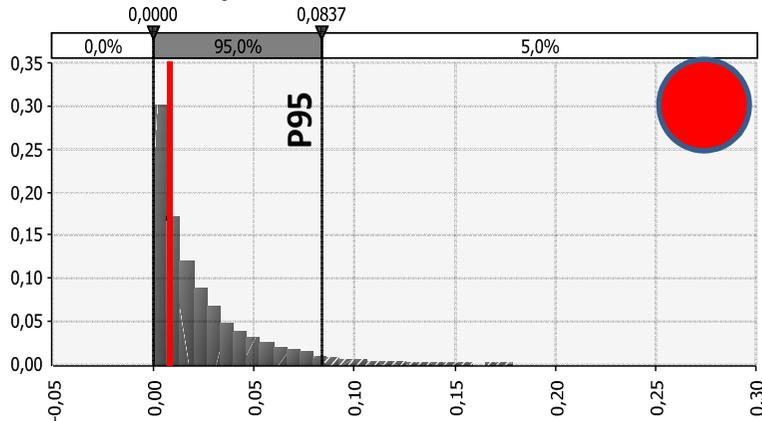
Effet sur
métabolisme et
obésité

$RT_{final} = 0,009$

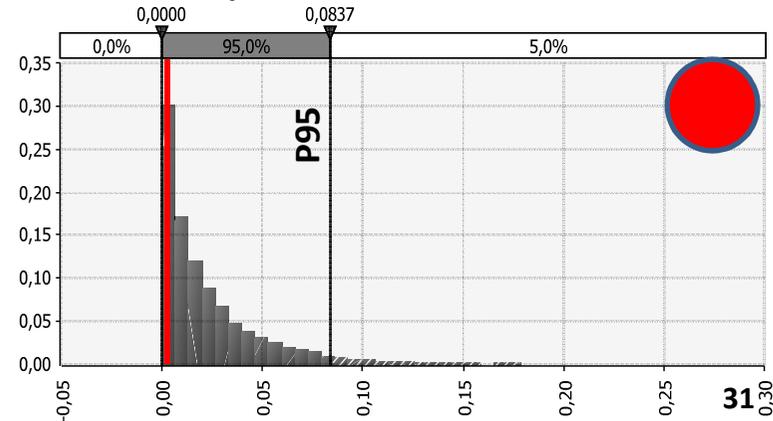
Effet sur glande
thyroïdienne

$RT_{final} = 0,0025 \mu\text{g/kg/j}$

DI TICKET THERMIQUE CONSOMMATEURS FEMMES ENCEINTES - TAUX



DI TICKET THERMIQUE CONSOMMATEURS FEMMES ENCEINTES - TAUX



Conclusions de l'Anses

- Sur la base des hypothèses retenues, des **situations d'exposition à risque** pour l'enfant à naître, liées à une exposition au BPA de la mère pendant la grossesse ont été identifiées :
 - Expositions **pendant le développement *in utero*** : même si d'autres périodes de susceptibilité existent (néonatale, pré-pubertaire...), les risques n'ont pas pu être évalués pour ces populations ;
 - Consécutives à une **exposition agrégée au BPA** prenant en compte les expositions par voie alimentaire (80% de la contribution totale), par ingestion de poussières sédimentées et par inhalation d'air ;
 - Les risques portent sur la **glande mammaire** pour laquelle de nombreux travaux démontrent que l'exposition au BPA durant la vie foetale pendant l'organogénèse mammaire peut modifier le développement de cet organe , augmenter sa sensibilité aux œstrogènes à la puberté et conduire à l'apparition de lésions pré-néoplastiques ;
 - Le niveau de confiance associé à cette évaluation est **modéré**.



Conclusions de l'Anses

- Sur la base des hypothèses retenues, des **situations d'exposition à risque** pour l'enfant à naître, liées à une exposition au BPA de la mère pendant la grossesse ont été identifiées :
 - Des **expositions spécifiques** consécutives à la manipulation de **tickets thermiques** lors d'activités professionnelles et/ou de consommation ;
 - Les risques portent sur les 4 types d'effets considérés : glande mammaire, cerveau et comportement, appareil reproducteur féminin, métabolisme et obésité ;
 - Le niveau de confiance associé à cette évaluation est **limité**.
 - l'ingestion d'eau contenu dans des bonbonnes contribue significativement à l'apport quotidien en BPA.



Recommandations de l'Anses /BPA

Réduire les risques liés à une exposition au BPA pendant la grossesse et *ipso facto* diminuer l'exposition de la population générale au BPA.

Recommandations de l'Anses /BPA

- Recommandations en vue de **réduire les risques** liés à l'exposition au BPA par voie alimentaire ou les papiers thermiques ;
- Recommandations en vue des connaissances nouvelles sur la **toxicité** du BPA ;
- Recommandations en vue mieux **caractériser les expositions** au BPA ;
- Recommandations relatives aux **autres Bisphénols** ;
- Recommandations relatives à des **développements méthodologiques**.

Merci de votre attention