

## Notes techniques

# PERTURBATEURS ENDOCRINIENS EN MILIEU DE TRAVAIL: PRIORITÉ À LA SURVEILLANCE ET À LA RECHERCHE

**Les perturbateurs endocriniens sont des substances capables de modifier le fonctionnement du système hormonal. Si l'incertitude demeure quant à leur impact sur la santé humaine, des soupçons pèsent sur eux. Très présents dans les produits de consommation courante, qu'en est-il en milieu de travail? Que sait-on aujourd'hui de leurs mécanismes d'action et de leurs effets sur la santé humaine et sur celle des travailleurs en particulier?**

JEAN-BERNARD HENROTIN  
INRS,  
département  
Épidémiologie  
en entreprise

La question des effets des substances ayant des propriétés de perturbation endocrinienne sur la santé humaine a émergé au début des années 2000. Il existe une préoccupation importante de la part de la communauté scientifique, mais aussi de la part des pouvoirs publics sur la question des perturbateurs endocriniens (PE) (Cf. Encadré).

### Le problème d'une définition consensuelle

La particularité des PE est d'être identifiés par leur(s) mécanisme(s) d'action qui peu(ven)t être varié(s). Leur action ne se limite ni à la compétition pour la liaison d'une hormone à son récepteur, ni à l'inhibition de la biosynthèse des hormones. 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 classiques conduisant au dysfonctionnement ou à la mort cellulaire [1,4]. Ainsi, si les propriétés endocriniennes d'une substance sont identifiées à partir d'études *in vitro* (au niveau moléculaire, en laboratoire) ou *in vivo* (chez l'animal), au regard de la complexité physiologique et des capacités d'adaptation de l'organisme humain, elles n'impliquent pas automatiquement d'effet biologique. Mais, si effet biologique il y a, il reste à démontrer qu'il entraîne un effet nocif pour l'être humain. D'où les notions de PE « avérés », « présumés » ou « suspectés » proposées pour classer ces substances selon le niveau de preuves scientifiques disponibles. Sur cette base, on retiendra que la construction d'une définition des PE fait l'objet de débats intenses, notamment

au niveau de la Commission européenne (CE). C'est un enjeu important, car elle doit définir la taille des « mailles du filet » qui retiendra les substances chimiques comme les PE et donc l'importance des conséquences industrielles. Le 15 juin 2016, la CE a présenté des critères scientifiques définissant les PE fondés sur une définition de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), accompagnés de dérogations possibles<sup>1</sup>: un PE est « une substance ou un mélange altérant les fonctions du système endocrinien et induisant donc des effets indésirables sur la santé d'un organisme intact, de ses descendants ou (sous-)populations » [5]. Toutefois, dans la continuité des débats antérieurs, les autorités françaises<sup>2</sup> ont considéré que cette définition était trop restrictive pour atteindre des objectifs de protection de la santé humaine. Cette particularité d'action des PE pourrait faire que les règles classiques de la toxicologie utilisées pour appréhender les effets d'une substance, comme par exemple « la dose fait le poison », ne soient pas applicables, rendant d'autant plus difficile l'évaluation des risques d'une substance [2] (Cf. Focus sur... Les effets des PE en dehors des règles classiques de toxicologie, page 71).

### Des effets confirmés chez l'animal, mais pas de preuve définitive chez l'être humain

De nombreuses études chez l'animal démontrent l'existence de perturbations de la régulation de certaines hormones après exposition à des polluants environnementaux [6,7]. Les données observationnelles et expérimentales de rongeurs en laboratoire sont suffisamment étendues,

## RÉSUMÉ

Les perturbateurs endocriniens (PE) pourraient avoir en commun de produire des effets à de faibles doses et dans des relations dose-réponse possiblement non monotones, dont la compréhension reste à améliorer. À cela s'ajoute la possibilité d'effets additifs de substances présentant les mêmes propriétés de PE ou d'effets de PE de mélanges complexes (effet « cocktail »); les conséquences peuvent également être différentes selon les fenêtres d'exposition

(*in utero*, périnatale, puberté). L'évaluation des risques des PE et la démonstration d'un impact chez l'être humain reste à démontrer au regard des méthodes traditionnelles de production des connaissances (toxicologiques et épidémiologiques). Ces éléments amènent sans doute à revoir les approches de toxicologie classique comme « la dose fait le poison » et de développer des tests d'évaluation spécifiques. Ainsi, les substances

présentant des propriétés avérées de PE et localisées dans certains secteurs d'activité (soins du corps, plasturgie, agriculture, commerce, chimie...), doivent bénéficier d'une attention particulière. En réponse à l'incertitude, la priorité doit être donnée à la surveillance humaine de ces secteurs et aux développements des connaissances, notamment à la mise en place d'études spécifiques en milieu de travail, qui manquent cruellement.

### ***Endocrine disruptors at the workplace: priority should be given to monitoring and research***

*Endocrine disruptors (EDs) might have in common the characteristic of producing effects at low doses and in dose-response relationships that are possibly non-monotonic, and understanding of which needs to be improved. Added to that is the possibility of additive effects of substances having the same properties as EDs, or of ED effects in complex mixtures ("cocktail" effects); the consequences can also be different depending on the exposure*

*windows (in utero, perinatal, puberty, etc.). The risks of EDs remain to be assessed and an impact in humans remains to be demonstrated by traditional methods of producing knowledge (toxicological and epidemiological methods). This will doubtless lead to revision of conventional toxicology approaches such as "the dose makes the poison", and to development of specific assessment tests. Thus, the substances manifestly showing*

*ED properties and located in certain sectors of industry (body care, plastics, agriculture, commerce, chemicals, etc.) should be given particular attention. Faced with uncertainty, priority should be given to human monitoring in those sectors and to developing knowledge, in particular by setting up specific workplace studies, which are cruelly lacking.*

répétées et convergentes pour confirmer l'impact de substances chimiques sur le système endocrinien chez l'animal au travers d'effets immédiats ou différés [4].

Concernant l'espèce humaine, aucun lien de cause à effet entre l'exposition environnementale aux PE et la survenue de pathologies n'a été établi de manière formelle à ce jour [1,4]. Pour cette raison, des études scientifiques doivent être menées chez l'être humain. Cependant, au regard de certaines données épidémiologiques, des inquiétudes existent quant à l'implication de PE dans la survenue de pathologies. En voici quelques illustrations. Le traitement des femmes enceintes par le diéthylstilbestrol (DES ou « Distilbène »), un œstrogène non stéroïdien synthétique utilisé jusqu'à la fin des années 1970 en France, a eu des effets inattendus sur les descendants tels que des anomalies du développement de l'appareil reproducteur, des cas de stérilité et des cancers de l'appareil reproducteur chez la femme, d'une part, et une incidence accrue d'hypospadias<sup>3</sup>, de cryptorchidie<sup>3</sup> et d'anomalies du spermogramme chez l'homme, d'autre part [4,8]. Des effets sont également évoqués pour la troisième génération. Les effets du Distilbène sont une preuve solide de

la possibilité d'effets de type PE chez l'être humain, différés et transgénérationnels. En revanche, pour les autres substances chimiques ayant des propriétés œstrogéniques, il n'y a, à ce jour, pas de preuves d'effets significatifs sur la santé.

L'augmentation en trente ans du nombre de nouveaux cas de certains cancers fait l'objet de préoccupations majeures [1,2]. Dans un rapport paru en 2011, les experts de l'Inserm précisent que « *cette augmentation, observée au niveau mondial, mais avec des variations géographiques, pose la question d'un lien entre la survenue de ces cancers et des facteurs environnementaux à identifier* » [1]. Cette augmentation touche principalement les cancers hormono-dépendants (cancers du sein et de la prostate) ainsi que les cancers beaucoup moins fréquents de certaines glandes endocrines (cancer du testicule et de la thyroïde) [1]. Mais là aussi, en ce qui concerne les cancers hormono-dépendants, l'implication de PE dans leur survenue reste à démontrer [1].

Comme évoqué avec le Distilbène, des préoccupations existent quant à la santé reproductive masculine à travers la dégradation de la qualité du sperme, l'augmentation de l'incidence du cancer du testicule et l'augmentation d'anomalies du tractus



ENCADRÉ

**LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS: UNE PRÉOCCUPATION PARTAGÉE PAR LES SCIENTIFIQUES ET LES POUVOIRS PUBLICS**

Plusieurs rapports d'instances officielles nationales ou européennes ont attiré l'attention sur la question des effets des perturbateurs endocriniens (PE) [1-3]. En France, les perturbateurs endocriniens ont fait l'objet d'une attention particulière des pouvoirs publics notamment dans les plans ministériels Santé et environnement de 2008 et 2013. Depuis 2005, la France s'est également dotée d'un Programme national de

recherche sur les perturbateurs endocriniens (PNRPE). De plus, dans les derniers plans Santé et travail, les PE sont cités comme étant un risque émergent à côté des nanomatériaux. Au niveau international, plusieurs programmes de recherche de grande envergure s'intéressent aux PE. L'Agence américaine pour la protection de l'environnement (US EPA) dispose d'un programme destiné à améliorer leur identification et l'évaluation de leurs effets (*Endocrine*

*Disruptor Screening Program*, US EPA, 2010). En Europe, un groupe de recherche européen sur les PE (*Cluster of Research into Endocrine Disruption, CREDO Cluster*) a été lancé en 2003 par la Commission européenne avec le développement de programmes de recherche ayant pour principal objectif la mise au point de tests et de dosages pour repérer les substances chimiques présentant des propriétés de perturbations endocriniennes.

génital masculin [1]. Certains auteurs regroupent ces trois anomalies sous les termes de syndrome de dysgénésie testiculaire (SDT), qui pourrait avoir des causes notamment environnementales [9]. Les PE possiblement incriminés seraient essentiellement des analogues ou des antagonistes des hormones stéroïdiennes sexuelles. Cependant, pour Cravedi *et al.* (2007), les preuves expérimentales établissant la réalité du SDT restent encore insuffisantes [4].

Les effets suspectés des PE ne se limitent pas aux questions de reproduction et de développement [10], mais touchent également les équilibres métaboliques et l'obésité. Plusieurs PE sont évoqués (bisphénol A, dioxine...) dans la survenue de maladies cardiovasculaires et métaboliques et dans l'augmentation du poids à l'âge adulte, notamment lorsque l'exposition a eu lieu pendant la période périnatale. Les polluants ayant ces propriétés sont appelés « obésogènes ». Des troubles thyroïdiens liés à des PE sont aussi rapportés.

**Peu d'études en milieu de travail**

Les PE appartiennent à de nombreuses familles chimiques: les bisphénols, les phtalates, les alkylphénols, les polychlorobiphénils, les dioxines, les polybromés, les perfluorés, les pesticides, les parabènes, les métaux lourds, etc. [11]. Nombre d'entre eux sont retrouvés dans des produits de consommation courante (produits d'entretien, emballages, cosmétiques, plastiques, jouets, etc.), ce qui explique que la plupart des études aient été menées dans la population générale afin de mesurer les effets de ces PE environnementaux. Cependant, en milieu de travail, très peu d'études spécifiques ont été menées sur les conséquences

d'une exposition aux PE. Pourtant, il est très probable que les expositions y soient plus importantes, le plus souvent multiples et pouvant survenir sur de longues périodes dans la vie des personnes (exposition chronique).

Le nombre de salariés exposés aux PE dans le cadre du travail en France n'est pas connu. Mais, étant donné la variété des molécules potentiellement porteuses de propriétés de PE et des secteurs concernés, on peut supposer que ce nombre est très élevé. Le tableau ci-contre présente à titre indicatif le nombre de salariés par métier ou par secteur dans lesquels la présence de PE est avérée. La confirmation ou l'infirmité d'effets délétères pour la santé de certaines substances, à des niveaux plus bas que ceux repérés jusqu'ici par certaines études, est un enjeu important des recherches sur les PE pour la prévention en entreprise. Ainsi, la confirmation d'effets à faibles doses d'un PE et l'absence de relation dose-réponse monotone rend plus difficile l'établissement de valeurs seuils sans effet [12]. Ce constat pourrait nécessiter d'ajuster les valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) de certaines molécules à des valeurs très basses, les rendant inutilisables en milieu de travail. À titre d'exemple, concernant le bisphénol A, une expertise réalisée par l'Anses prenant en compte ce risque à faibles doses lié aux mécanismes d'action des PE proposait un repère toxicologique d'exposition de 0,0025 µg/kg/j (valeur beaucoup plus faible que les 50 µg/kg/j de l'*European Food Safety Authority* (EFSA) [13]). La question des PE interpelle sur la protection et les modalités de surveillance à proposer aux salariés plus particulièrement sensibles aux PE: les apprentis, les femmes enceintes et allaitantes, et

SECTEUR/MÉTIER/ACTIVITÉ	EFFECTIF	SOURCE
Coiffure (parabènes, phtalates, alkylphénol, filtres UV...)	110 000	Pôle emploi 2010
Industrie du plastique (phtalates, bisphénol, alkylphénol, retardateurs de flammes polybromés, organoétains...)	160 000	Insee 2005
Agriculture (certains pesticides...)	1 200 000	Inca 2009
Traitement et élimination des déchets dangereux (mercure, plomb, cadmium, retardateurs de flammes polybromés, polychlorobiphényles...)	6 500	Insee 2010
Recyclage et valorisation (métaux lourds, retardateurs de flammes polybromés...)	3 300	Federec 2011
Activité de soudage (dioxines, métaux lourds...)	595 000	Sumer 2003
Phtalates	33 000	Sumer 2003
Résines époxy (bisphénol A...)	150 000	Sumer 2003
Cadmium	28 000	Sumer 2003
Plomb	130 000	Sumer 2003

← **TABLEAU**  
Effectifs de salariés exposés dans des secteurs ou des activités où l'usage de PE potentiels a été repéré. Ces chiffres arrondis ne sont donnés qu'à titre indicatif.

les hommes en âge de procréer. Il est probable que les doses d'exposition pourraient avoir des effets différents selon les périodes d'exposition (prénatale, enfance-puberté, adulte). En effet, l'exposition des femmes enceintes pourrait avoir des effets immédiats sur le développement de l'enfant à naître (prématurité, malformations...), mais aussi des effets différés à l'âge adulte, comme la survenue de cancer du testicule ou du sein. Ces pathologies sont difficiles à surveiller et les liens avec les expositions professionnelles délicats à mettre en évidence en santé au travail. Il faudrait sans doute des structures dédiées spécifiquement à l'analyse de ces situations spécifiques, par exemple dans le cas de problèmes d'infertilité, ou pour alerter sur la survenue de problèmes de santé dans des secteurs spécifiques. Par ailleurs, des pathologies liées à certains PE pourraient s'avérer réversibles (par exemple, le problème de fertilité) si le mécanisme en cause était levé (hors problématique cancérologique), notamment pour les effets d'exposition à court terme. Il y aurait donc tout intérêt à les localiser et les prendre en charge.

En 2013, l'INRS a réalisé un état des lieux de besoins d'études épidémiologiques en santé au travail sur les effets de l'exposition à des PE en entreprise concernant les principales substances chimiques soupçonnées d'avoir des propriétés de PE [11]. Ainsi, une substance présentant des propriétés avérées de PE devrait bénéficier d'une attention particulière quant au niveau de survenue de ses effets dans les évaluations de risque sanitaire. La plupart des études sont réalisées en population générale alors que celles en milieu de travail manquent cruellement, notamment sur la base de conditions spécifiques d'exposition en entreprise (dose, durée, coexpositions). Précisons que l'évaluation de l'effet de certains phtalates sur la santé reproductive, comme l'effet anti-androgénique du DiNP, ne repose que sur les résultats d'études animales alors qu'il est largement utilisé

dans certains secteurs professionnels, comme celui de la plasturgie. L'accumulation de l'exposition à certains produits cosmétiques pouvant contenir des molécules suspectées d'être des PE (alkylphénols, parabènes, filtres UV ou phtalates) pointe l'intérêt de surveiller les secteurs des cosmétiques et les métiers de soins du corps (coiffeurs, esthéticiennes, manucures...) en raison des risques pour la santé reproductive (fertilité, développement) voire de survenue de cancers hormono-dépendants en rapport avec l'exposition à ces PE potentiels [11]. Le bisphénol A (BPA) présent dans les tickets de caisse des secteurs du commerce et de

Une étude de biométrie au sein d'un laboratoire de l'INRS.



© Serge Morillon/INRS

la distribution a fait l'objet d'une attention particulière de la part de l'Anses et de l'INRS [14]. S'il est démontré que les salariés manipulant quotidiennement des papiers thermiques présentent des niveaux d'exposition au BPA deux fois plus importants que des salariés-témoins, la question de savoir dans quelle mesure cette exposition présente un risque pour les salariés reste en suspens [14]. Pour d'autres molécules, comme les composés perfluorés ou des retardateurs de flammes polybromés, les mécanismes et les profils d'action en tant que PE restent encore à préciser. À titre indicatif, certains secteurs fabriquant ou recyclant le matériel électronique (matériel informatique, câbles, téléviseurs, ordinateurs...), du textile et de l'ameublement (mousses et capitonnages), du plastique et de la chimie (agents tensio-actifs, produits de nettoyage, détergents...) pourraient être plus particulièrement concernés.

### Conclusion

L'évaluation des risques des PE et la démonstration d'un impact chez l'être humain reste un défi au regard des méthodes traditionnelles de production des connaissances (toxicologiques et

épidémiologiques). Il faut sans doute revoir les approches de toxicologie classique comme « la dose fait le poison » et développer des tests d'évaluation spécifiques. Ainsi, les substances présentant des propriétés avérées de PE et localisées dans certains secteurs d'activité (soins du corps, plasturgie, agriculture, commerce, chimie...) doivent bénéficier d'une attention particulière. En réponse à l'incertitude, la priorité doit être donnée à la surveillance épidémiologique humaine de ces secteurs et au développement des connaissances et notamment à la mise en place d'études spécifiques en milieu professionnel. ●

1. Pour en savoir plus: [http://ec.europa.eu/health/endocrine\\_disruptors/policy/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/endocrine_disruptors/policy/index_en.htm)

2. Pour en savoir plus: [www.developpement-durable.gouv.fr/Criteres-d-identification-des.html](http://www.developpement-durable.gouv.fr/Criteres-d-identification-des.html)

3. Malformation congénitale du tractus génital masculin.

Voir également le compte-rendu du colloque international « Substances chimiques présentant des dangers particuliers: quels risques au travail? Quelle prévention? » page 80.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] INSERM. *Reproduction et environnement*. Collection Expertise collective, Editions Inserm, Paris, 2011, téléchargeable sur [www.inserm.fr](http://www.inserm.fr)
- [2] Académie nationale de médecine. *Perturbateurs Endocriniens (PEs) de l'environnement. Mécanismes et risques potentiels en cancérologie*. 2011.
- [3] Académie des sciences., *Hormones, santé publique et environnement*, 2008.
- [4] CRAVEDI J.-P., ZALCO D., SAVOURET J.-F., MENUET A., JÉGOU B., Le concept de perturbation endocrinienne et la santé humaine. *Med. Sci.*, 2007; 23(2):198-204.
- [5] Organisation mondiale de la santé. *Global assessment of the state of the science of endocrine disruptors*, 2002, WHO-IPCS/UNEP/ILO-2002 ([www.who.int/ipcs/publications/new\\_issues/endocrine\\_disruptors/en](http://www.who.int/ipcs/publications/new_issues/endocrine_disruptors/en)).
- [6] TOPPARI J., LARSEN J.-C., CHRISTIANSEN P. ET AL., Male reproductive health and environmental xenoestrogens, *Environ Health Perspect*, 1996; 104(Suppl 4): 741-803.
- [7] VOS J.G., DYBING E., GREIMC H.A. ET AL., Health Effects of Endocrine-Disrupting Chemicals on Wildlife, with Special Reference to the European Situation, *Critical Reviews in Toxicology*, 2000;30(1): 2000.
- [8] Réseau DES France. Guide pratique DES Distillbène-Stilboestrol-Borne, 2008 ([www.des-france.org/association-reseau-DES/documents.php#3](http://www.des-france.org/association-reseau-DES/documents.php#3))
- [9] SKAKKEBAEK N.E., RAJPERT-DE MEYTS E., MAIN K.M., Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects, *Hum. Reprod.*, 2001;16:972-8.
- [10] DIAMANTI-KANDARAKIS E., PALIOURA E., KANDARAKIS S.A., KOUTSILIERIS M., The impact of endocrine disruptors on endocrine targets. *Horm. Metab. Res.*, 2010; 42(8):543-52.
- [11] HENROTIN J.-B., Besoins d'études épidémiologiques sur les effets de l'exposition à de(s) perturbateurs(s) endocrinien(s) en entreprises. INRS, Note scientifique et technique, NS 323, 2013. 196 p.
- [12] SCHUG T.T., JANESICK A., BLUMBERG B., HEINDEL J.J., Endocrine disrupting chemicals and disease susceptibility. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.*, 2011; 127(3-5):204-15.
- [13] LAFON D., BERTRAND N., Bisphénol A: nouvelle expertise collective sur les risques pour la santé humaine publiée par l'ANSES, INRS, *Références en santé au travail*, 2013;134:7-9.
- [14] NDAW S., JARGOT D., Agents de caisse: exposition au Bisphénol A lors de la manipulation de papiers thermiques, INRS, *Hygiène et sécurité du travail*, 2015;239:66-69.
- [15] DELFOSSE V., DENDELE B., HUET T., Synergistic activation of human pregnane X receptor by binary cocktails of pharmaceutical and environmental compounds, *Nat. Commun.*, 2015; 6: 8089.
- [16] HASS U., SCHOLZE M., CHRISTIANSENS S., DALGAARD M., VINGGAARD A.M. ET AL., Combined exposure to anti-androgens exacerbates disruption of sexual differentiation in the rat, *Environmental Health Perspectives*, 2007, 115(suppl 1):122-128.
- [17] FABJAN E., HULZEBOS E., MENNEN W., PIERSMA A.H., A category approach for reproductive effects of phthalates, *Critical Reviews in Toxicology*, 2006;36:695-726.

## FOCUS SUR...

### Les effets des PE en dehors des règles classiques de toxicologie

Parmi les différentes interrogations concernant les mécanismes d'action des PE, des doutes existent quant à la survenue d'effets pour des concentrations plus faibles (effets à très faibles doses) que celles repérées en toxicologie classique. En effet, une particularité du fonctionnement du système endocrinien est que celui-ci est fait pour répondre à de très faibles concentrations d'hormones, de l'ordre du picogramme par millilitre (pg/ml). Par exemple, les concentrations circulantes physiologiques d'œstrogène\* sont comprises entre 10 et 900 pg/ml avec des concentrations biologiquement actives 100 fois moins élevées. Les récepteurs spécifiques d'une hormone donnée possèdent une haute affinité pour cette hormone et il existe une réponse maximale avant que tous les récepteurs soient occupés. Ainsi, de faibles concentrations peuvent entraîner une franche augmentation du nombre de récepteurs occupés puis, à partir d'une certaine concentration, une saturation de ces derniers. Certains PE partageraient avec les hormones ce mécanisme d'action médié par les récepteurs et leur cinétique de liaison aux récepteurs pouvant expliquer leurs effets à faibles doses [12]. Les conséquences pourraient être, par exemple, que les effets à faibles doses soient plus importants qu'à fortes doses. Parmi les autres difficultés pour prédire les effets des PE, il existe le problème de l'« effet cocktail\*\* » lié à l'action combinée de substances chimiques à l'origine d'effets inattendus [4]. Une étude *in vitro* a montré que le mélange binaire de l'éthinylestradiol (un des composés actifs des pilules contraceptives) et d'un pesticide comme le trans-nonachlor avaient la capacité de se fixer simultanément à un récepteur à des concentrations largement plus faibles que les molécules individuelles [15]. Ces travaux doivent néanmoins être confirmés *in vivo*.

La capacité de voir s'additionner les effets de plusieurs substances chimiques (effets additifs) avec les mêmes propriétés que les PE, comme cela a pu être montré pour des phalates ou des pesticides, est un autre défi à relever. Par exemple, il a été montré, chez le rat, que la flutamide, la vinclozoline ou la prazosine peuvent, à faibles doses, ne pas modifier la distance ano-génitale (un critère de la masculinisation mâle), mais que le mélange de ces substances diminue significativement cette distance [16]. Parfois, les difficultés résident dans l'absence d'effet de classe unique sur le plan mécanistique permettant de dresser un profil clair de l'action en tant que PE pour une

catégorie de substances. C'est le cas pour la classe des retardateurs de flammes polybromés (RFP), des éthers aromatiques bicycliques caractérisés par la fixation d'atomes en nombre et en positionnement différents d'une molécule à l'autre. Par exemple, *in vitro*, une faible bromation d'un RFP serait associée à des propriétés œstrogéniques ou anti-androgéniques, tandis qu'un degré élevé de bromation serait associé à une activité anti-œstrogénique [1]. L'existence de fenêtres d'action spécifiques liées à une substance constitue une autre difficulté pour évaluer les effets de PE [12]. Suivant les périodes d'exposition (à l'âge adulte, dans l'enfance ou en période périnatale) et en fonction des propriétés de PE, les effets pourront s'avérer différents. Les modalités d'effets de certains phalates illustrent bien cette notion de fenêtre spécifique. Des 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 des organes androgéno-dépendants. Les moments les plus critiques pour ces effets sont les périodes de développement du système reproducteur (gestation, puberté) [17]. Par exemple, chez le rat, les effets observés des phtalates sur le développement des tissus et des organes de la sphère uro-génitale interviennent entre le 12<sup>e</sup> et le 21<sup>e</sup> jour, moment de la différenciation sexuelle [17]. La période la plus sensible se situe entre le 15<sup>e</sup> et le 17<sup>e</sup> jour, où ces substances provoquent une non-descente des testicules et une décroissance de la distance ano-génitale.

Par ailleurs, à la suite d'expositions précoces (période périnatale, puberté), la survenue d'effets différés à l'âge adulte est suspectée. Lors d'expositions durant la vie périnatale (voir exemple du Distilbène ci-avant), il existerait une possibilité d'effets multigénérationnels (effets sur la 1<sup>re</sup> génération), voire transgénérationnels (effets persistants sur la 2<sup>e</sup> génération et les suivantes) [1]. Ce type d'effets passerait par des perturbations épigénétiques\*\*\* consécutives à des expositions précoces dans la vie à certains PE [1]. ●

\* Hormone stéroïde principalement sécrétée chez la femme par les ovaires.

\*\* Voir l'entretien de William Burget, chimiste dans une unité mixte INRS-Inserm: « Perturbateurs endocriniens: il y a urgence à agir », Grand entretien, Travail & sécurité n° 774, juillet-août 2016, téléchargeable sur [www.travail-et-securite.fr](http://www.travail-et-securite.fr).

\*\*\* Pour rappel, la génétique renvoie à l'écriture des gènes, tandis que l'épigénétique à leur lecture [1]. Ce sont des éléments non génétiques qui modulent l'expression de l'ADN par un contrôle spatial et temporel de l'activité génique.