



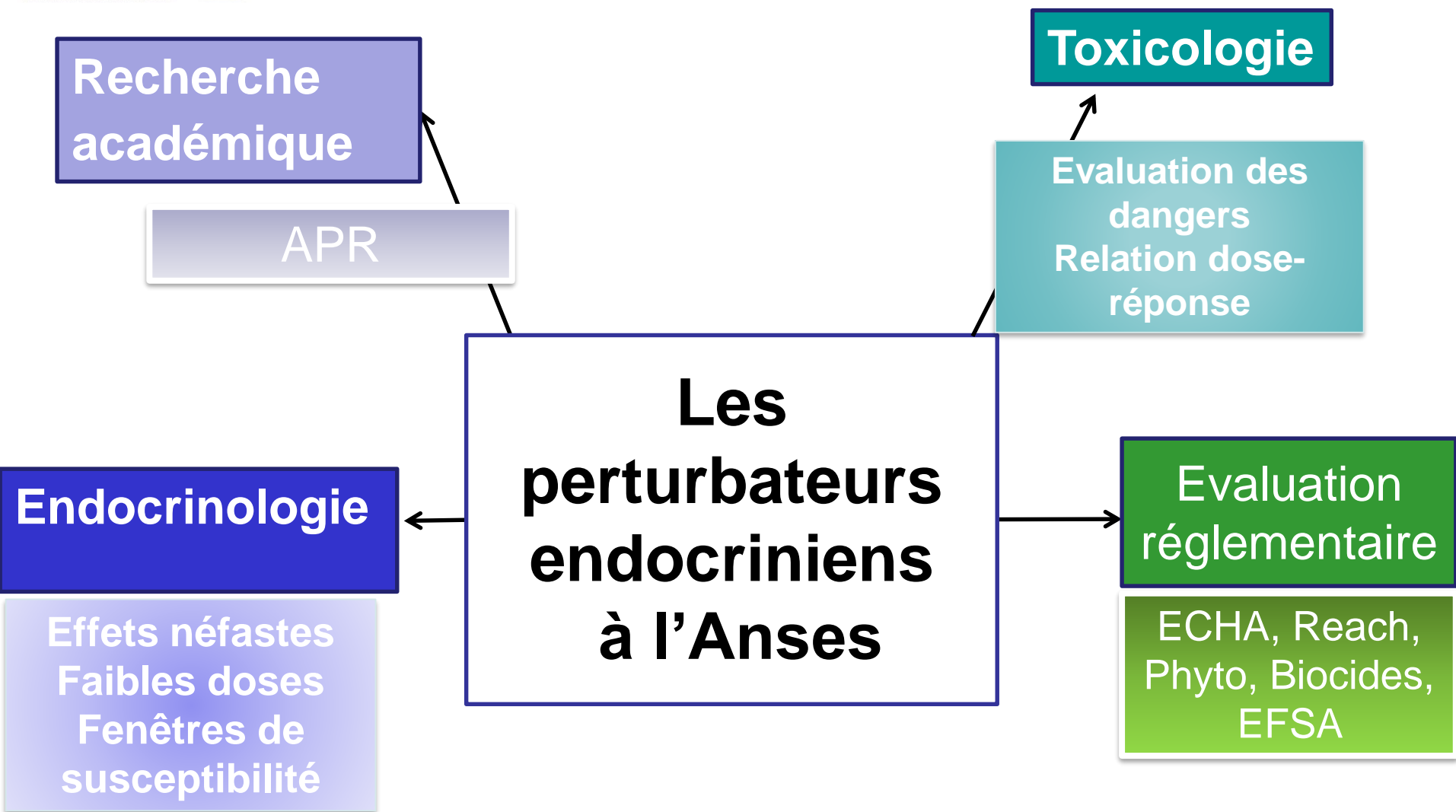
# **Perturbateurs endocriniens:**

## **Environnement et santé travail**

***- Claire BEAUSOLEIL-***

*Direction de l'Évaluation des Risques*

*Chemical Risk Assessment Unit*



# Les perturbateurs endocriniens: environnement et santé travail

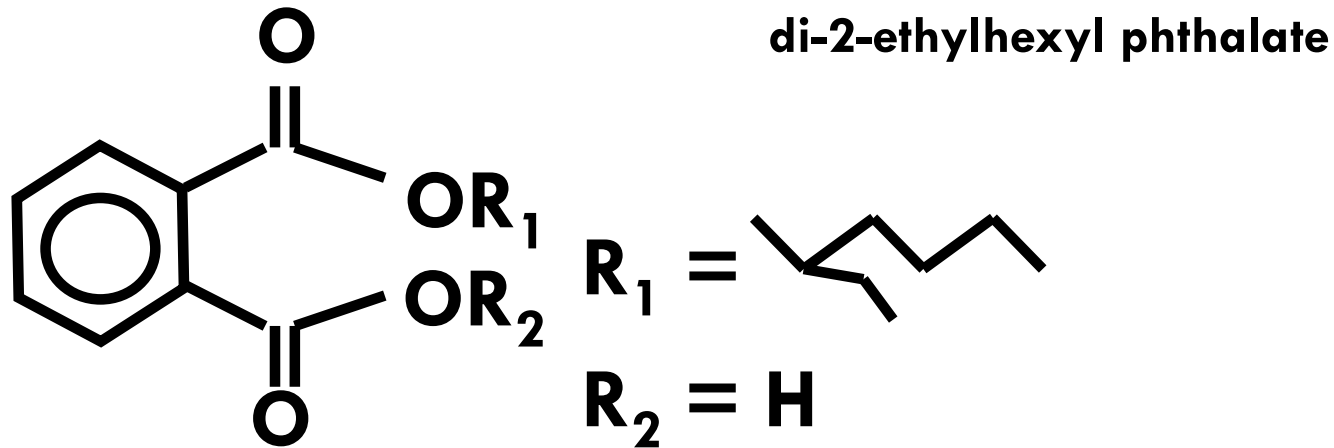
- **Introduction : Evaluation des effets et des risques réalisée à l'ANSES pour des composés d'intérêt dans la sphère de la reproduction et/ou ayant des propriétés de perturbation endocrinienne <sup>a</sup>.**
- **Elaboration de limite biologique d'exposition: DEHP**
- **Evaluation des effets et des risques chez les professionnels du soin des ongles.**
- **Conclusions-perspectives**

<sup>a</sup> Définition d'un perturbateur endocrinien selon la commission européenne. *"An exogenous substance or mixture that alters function(s) of the endocrine system and consequently causes adverse health effects in an intact organism, or its progeny, or (sub)-populations"*

# I - Introduction - Approches utilisées au cours de l'évaluation des effets et des risques réalisées à l'Anses:

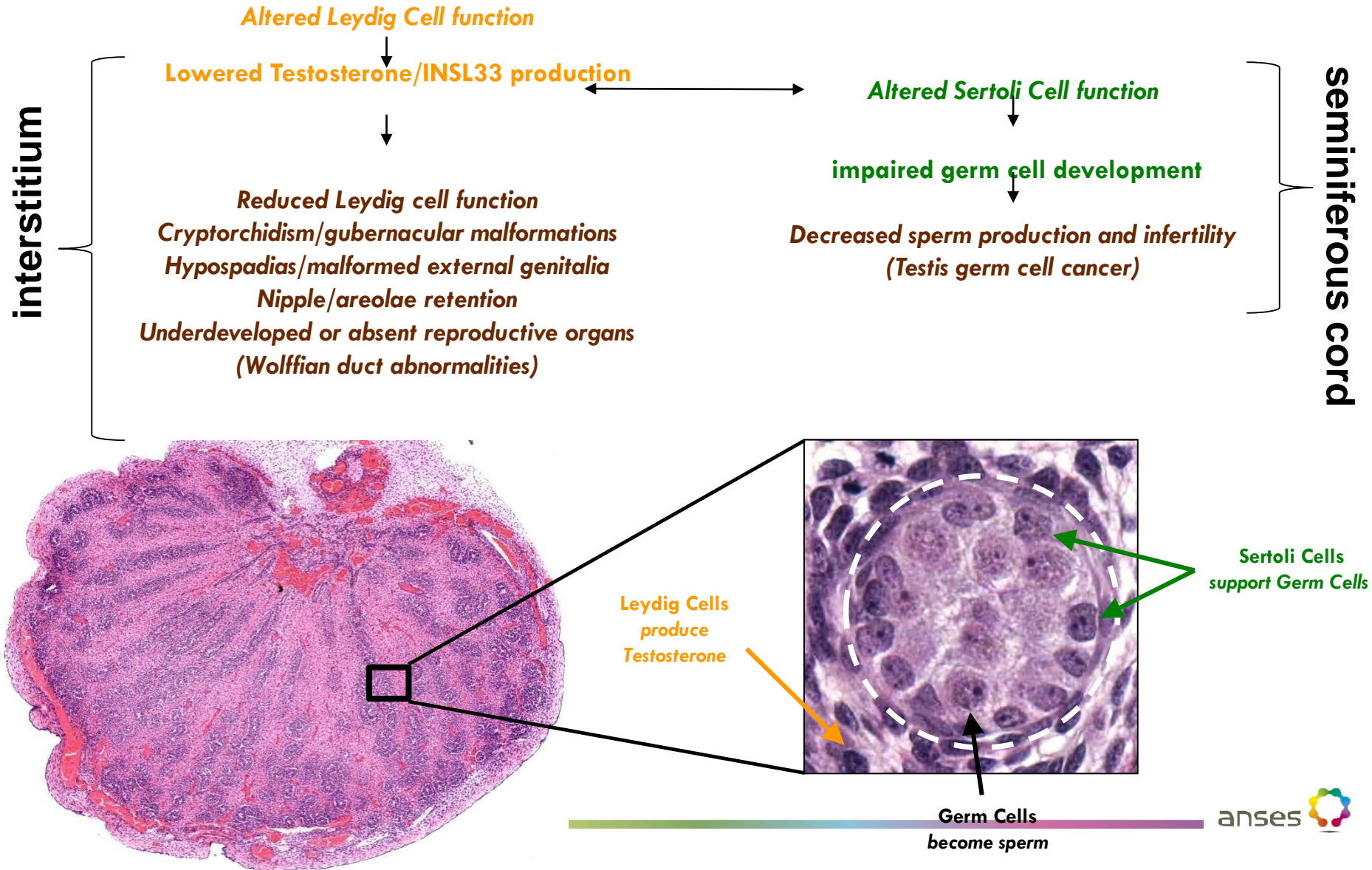
- **Approche par composé:**
  - Bisphénol A (BPA):
    - Classification en toxique pour la reproduction 1B,
    - Composé reconnu comme un composé très préoccupant pour ses propriétés de perturbation endocrinienne (SVHC PE) au niveau européen (UE),
  - ERS de 12 composés reprotoxiques Cat. 2 et/ou suspectés PEs (usages consommateurs) ,
  - Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens (SNPE): évaluation de 5 composés/an.
- **Approche par famille:**
  - Etat des connaissances sur **les phtalates, les perfluorés (2015) et les composés bromés**
- **Approche par famille et par type de produit:**
  - ERS de retardateurs de flamme présents dans des produits d'ameublement (2015)
- **Approche par catégorie d'utilisation::**
  - Milieu du travail : soins des ongles

# Phthalates – EPA IRIS

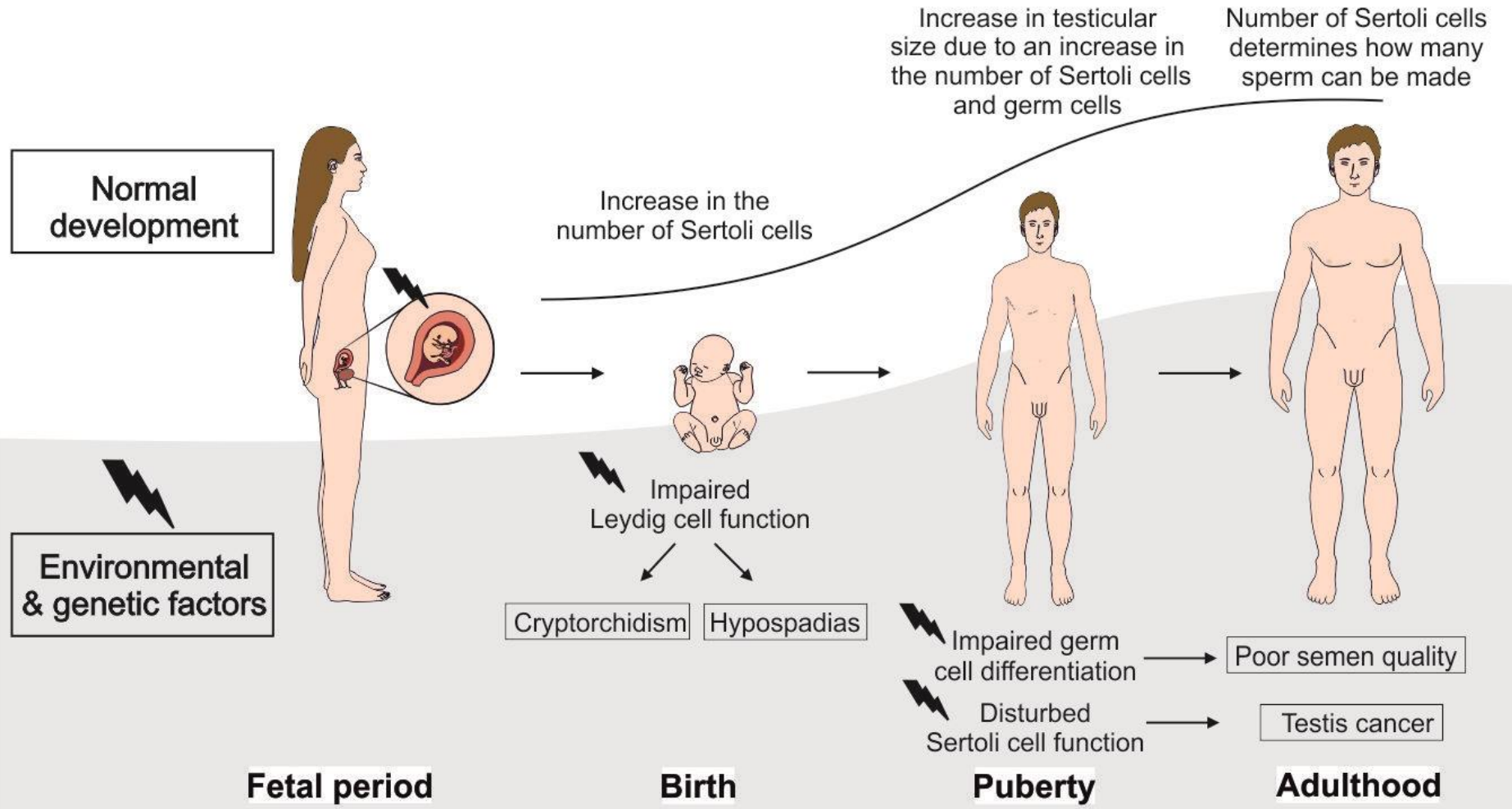


- Testis atrophy after exposure first reported in the 1930's
- Focus was on adult animal model effects until fetal sensitivity was observed ~15 years ago
- Anti-androgenic effect in rat fetal testis identified as key endpoint of regulatory concern: "phthalate syndrome"

# Phthalate effects in the rat fetal testis



# TESTICULAR DYSGENESIS SYNDROME





# Occupational Exposure Limit (OEL) for DEHP di(2-ethylhexyl)phthalate à l'ANSES

*Context: DEHP has been used for more than 50 years in almost all soft/flexible PVC application and it is often used as the standard for PVC plasticisers due to being in the mid-range of plasticiser properties, at an attractive price. Largely, due to regulatory pressures, the use of DEHP in the EU, North America and Northeast Asia has been declining but elsewhere the plasticiser still holds a dominant market share, e.g., it represents 60% of all plasticisers used in China and its use is forecasted to grow.*

Critical effect	Critical dose	UF	8h-OEL (inh)
<b>Effects on fertility</b>  <u>David et al., 2000<sup>a</sup></u>  <b>Study on oral exposure in animals (chronic study)</b>	<b>Oral NOAEL for rats = 5.8 mg/kg/day</b> <u>Route-to-route extrapolation</u> Assumptions: 100% absorption by inhalation in rodents and 75% bioavailability by inhalation in humans Inhalation NOAEL in rats = 7.6 mg.m <sup>-3</sup> <u>Extrapolation to humans</u> Inter-individual variability	$9$ $UF_s 3$ $UF_H 3$	<b>8h-OEL</b> <b>0.8 mg.m<sup>-3</sup></b>

UFh: Facteur d'incertitude lié à la variabilité interindividuelle

UFs: Facteur d'incertitude lié à une transposition subchronique à chronique

OEL 8h – 5 days/week – 40 years

<sup>a</sup> **David RM, Moore MR, Finney DC et al. (2000).** Chronic toxicity of di(2-ethylhexyl) phtalate in rats.

Toxicol. Sci; 55(2):433-43



# DEHP di(2-ethylhexyl)phthalate: TDI and DNEL derivation

*The key study focused especially on reproductive toxicity resulting in a reduced number of offspring, lower birth weights, genital malformation in male and female offspring, and infertility inter alia.*

*The NOAEL of 4.8 mg/kg bw/day refers to testicular effects (germ cell depletion, reduced testis weight) in male offspring. The effects can be attributed to an anti-androgenic mode of action.*

Critical effect	Critical dose	UF	TDI or DNEL (oral)
Effects on fertility  <u>Wolfe and Layton, 2003<sup>a</sup></u>  Oral reproductive toxicity study in animals	<b>Oral NOAEL for rats = 4.8 mg/kg/day</b> BFR and EFSA , 2005, ECHA, 2012, 2013c, Annex XV Restriction Report prepared by ECHA and Denmark (2016)		
	<u>Route-to-route extrapolation</u> Correction factor of 0.7 for the oral absorption fraction in rats (ECHA, 2016).	<b>100</b> <b>UF<sub>A</sub> 10</b> <b>UF<sub>H</sub> 10</b>	<b>DNEL: 0.034 mg/kg bw/d</b>
	<u>Extrapolation to humans</u> Inter-individual variability		
	cf. BFR and EFSA 2005		<b>TDI: 0.05 mg/kg bw/d</b>

**ADI:** Acceptable Daily Intake, **TDI:** tolerable daily intake, **DNEL:** Derived No Effect Level

<sup>a</sup> **Wolfe GW, Layton KA (2003).** Multigeneration reproduction toxicity study in rats (unaudited draft): Diethylhexylphthalate.

Multigenerational reproductive assessment by continuous breeding when administered to Sprague-Dawley rats in the diet.

TheImmune Research Corporation (Gaithersburg, Maryland). TRC Study No 7244-200



# HBM4EU (European Biomonitoring Initiative)

For occupational exposure (adult population)

For the general population

**Selected TK data**

1) Anderson et al. (2011) for urinary excretion fractions of metabolites: 20-volunteers oral single-dose study using labelled-DEHP  
 2) Koch et al. (2005) for the excretion half-lives (DEHP + metabolites): 1-volunteer high single-doses labelled-DEHP oral study

**Selected Biomarkers BM(s)**

Urinary 5cx-MEPP

$\Sigma$  [urinary 5-oxo-MEHP + 5-OH-MEHP]  
 or  
 $\Sigma$  [urinary 5cx-MEPP + 5-OH-MEHP]

**Derivation method**

From a Point of Departure (POD) + TD and TK extrapolation (based on urinary mass balance)

From an external toxicological guidance value + TK extrapolation (based on urinary mass balance)

**Selected external tox guidance value or POD**

**POD: NOAEL of 5.8 mg/kg bw/d for bilateral aspermatogenesis**

Based on a 2-year rat study of David et al. (2000)

Allometric adjustment + TK extrapolation based on urinary mass balance + AFs =  $[2,5 \cdot 5] = 10$

**TDI from EFSA (2005): 0.05 mg/kg bw/d**

Based on multigenerational reprotox oral rat study by Wolfe and Layton (2003)<sup>b</sup>:

NOAEL of 4,8 mg/kg bw/d for developmental impairment; AFs =  $[10 \cdot 10] = 100$

**HBM-HBGV**

Urinary [5cx-MEPP] at the end of the workshift

**Workers : 620 µg/L**

$\Sigma$  urinary [5-oxo-MEHP + 5-OH-MEHP]

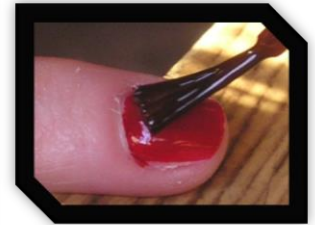
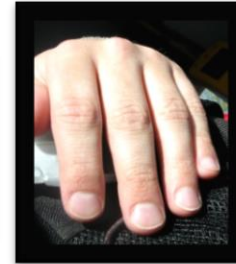
**Children (6-13y): 340 µg/L**

**Adults: 500 µg/L**

$\Sigma$  urinary [5cx-MEPP + 5-OH-MEHP]

**Children (6-13y): 380 µg/L**

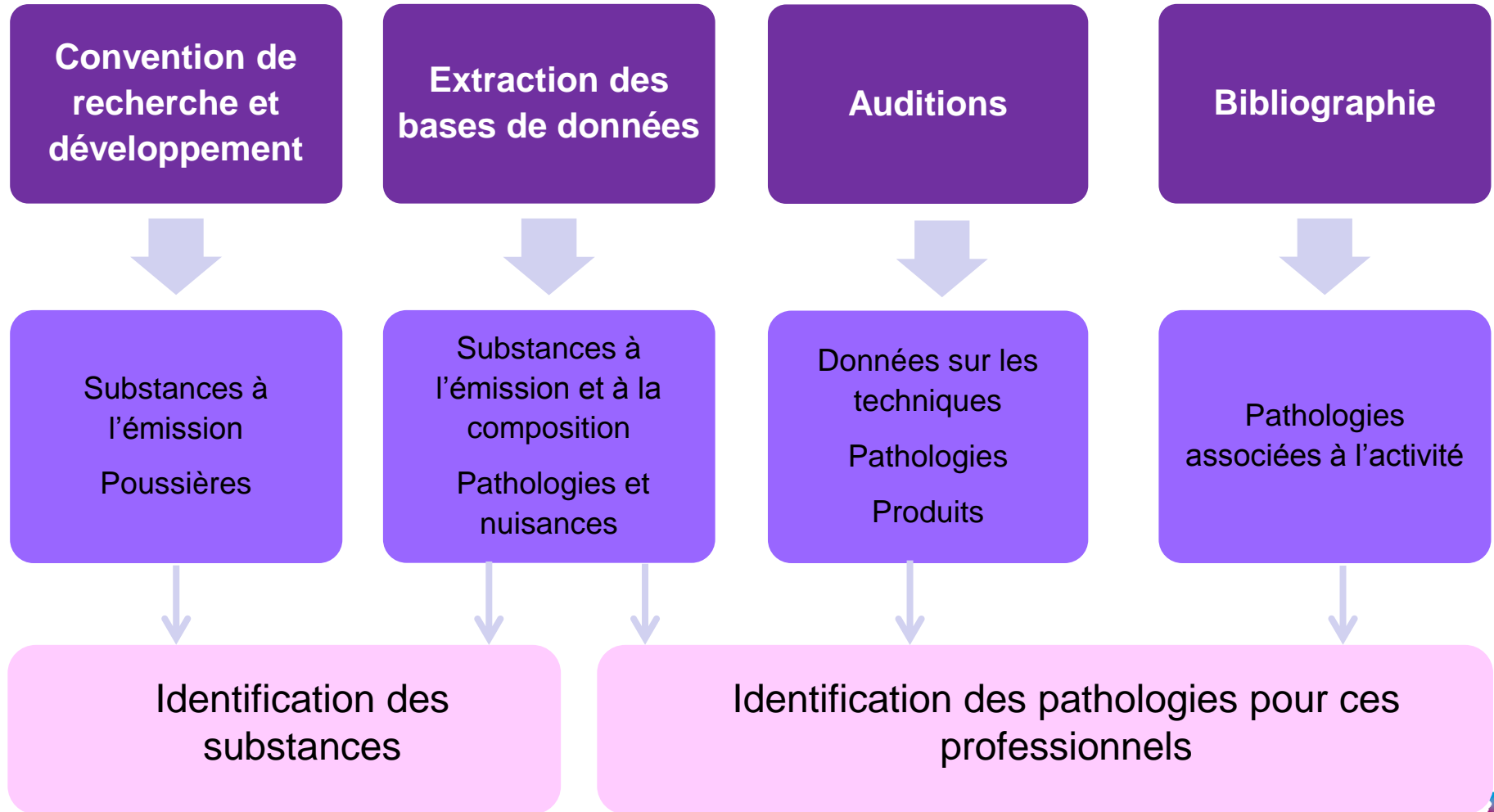
**Adults: 570 µg/L**



### **III- Evaluation des risques des professionnels exposés aux produits utilisés dans les activités de soin et de décoration de l'ongle**

# Saisine

- ❖ Saisine de l'ANSM : Evaluer les risques des professionnels exposés aux produits utilisés dans les activités de soin et de décoration de l'ongle.
- ❖ Traitement:



# Travaux réalisés

## ❖ Extractions de plusieurs bases de données et réseaux:

- RNV3P: données sur les problèmes de santé en milieu professionnel
- COLCHIC: données sur les substances présentes à l'émission + données d'exposition
- BNPC: données de substances présentes dans la composition des produits
- Réseau REVIDAL: données sur les pathologies cutanées
- Réseau THOR (Grande-Bretagne), Réseau BGW (Allemagne)
- Données AT/MP

## ❖ Auditions :

- Fédérations/syndicats du secteur
- Médecins hospitaliers

## ❖ Revue de la littérature sur les pathologies professionnelles

## ❖ Consultation internationale

## ❖ Convention de recherche et développement Anses/INRS/Pôle Santé Travail Métropole Nord

- mesure de VOCs et de poussières dans l'air des salons de soin des ongles)

## ❖ Priorisation des substances chimiques pour des évaluations complémentaires: classification des dangers, valeurs toxicologiques

Référence dossier analyse	Type de soin	75-07-0	88-17-5	87-43-0	85-20-6	88-08-4	87-68-1	87-30-1	88-18-7	84-38-6	100-00-3	73-05-0	71-30-3	73-04-4	84-37-4	83-00-87-5	83-53-0	84-31-6	
2	Décoration vernis classique	Aldéhyde acétique #	Alcool éthylique	Alcool isopropylique	Acétate d'éthyle	Acétate de n-butyle	Acétone *	Alcool méthylique	Acide acétique	Décaméthylcyclopentasiloxane, D5 *	Toluène *	Acétonitrile	Alcool n-butyle	Méthyléthylcétone (2-Butanone) *	Méthyle vinyle cétone	Styrène	D-Limonène #	o-Pinène	Dodécaméthylcyclohexasiloxane, D6
10																			
28																			
15																			
16	Décoration vernis semi-permanent	Aldéhyde acétique #	Alcool éthylique	Alcool isopropylique	Acétate d'éthyle	Acétate de n-butyle	Acétone *	Alcool méthylique	Acide acétique	Décaméthylcyclopentasiloxane, D5 *	Toluène *	Acétonitrile	Alcool n-butyle	Méthyléthylcétone (2-Butanone) *	Méthyle vinyle cétone	Styrène	D-Limonène #	o-Pinène	Dodécaméthylcyclohexasiloxane, D6
11																			
13																			
3																			
21																			
14																			
7	Faux ongles Gel	Aldéhyde acétique #	Alcool éthylique	Alcool isopropylique	Acétate d'éthyle	Acétate de n-butyle	Acétone *	Alcool méthylique	Acide acétique	Décaméthylcyclopentasiloxane, D5 *	Toluène *	Acétonitrile	Alcool n-butyle	Méthyléthylcétone (2-Butanone) *	Méthyle vinyle cétone	Styrène	D-Limonène #	o-Pinène	Dodécaméthylcyclohexasiloxane, D6
17																			
5																			
18																			
9																			
4																			
20																			
8	Faux ongles Résine	Aldéhyde acétique #	Alcool éthylique	Alcool isopropylique	Acétate d'éthyle	Acétate de n-butyle	Acétone *	Alcool méthylique	Acide acétique	Décaméthylcyclopentasiloxane, D5 *	Toluène *	Acétonitrile	Alcool n-butyle	Méthyléthylcétone (2-Butanone) *	Méthyle vinyle cétone	Styrène	D-Limonène #	o-Pinène	Dodécaméthylcyclohexasiloxane, D6
1																			
6																			
22																			
25																			
Nb occur.		27	27	29	28	28	26	23	23	23	18	14	13	12	11	11	11	12	10
VLEP (mg/m3)		80	800	900	100	70	120	280	25		77	70	80	800	-	-	-	-	-

	C > VLEP
	0,1*VLEP < C ≤ VLEP
	C ≤ 0,1* VLEP
	VLEP non disponible

VLEP – 8h

**VLEP contraignante**

**VLCT**

Valeurs dans l'émission (air/poussières) – COVs et CoVs

\* Listé sur la TEDX List (ex. Acétone, D5, toluène, méthyléthylcétone (2-butanone))  
# Groupe 1 (Cancérogène ou Skin Sens 1)

Référence dossier analyse	Type de soin	Substances																			
		#	Alcool acétique	Alcool éthylique	Alcool isopropylique	Acétate d'éthyle	Acétate de n-butyle	Acétone *	Alcool méthylique	Acide acétique	Décaméthylcyclopentasiloxane, D5 *	Toluène *	Acétonitrile	Alcool n-butyle	Méthyléthylcétone (2-Butanone) *	Méthyle vinyle cétone	Sylvestène	D-Limonène	α-Pinène	Dodécaméthylcyclohexasiloxane, D6	
2	Décoration vernis classique																				
12																					
23																					
28																					
5		Décoration vernis semi-permanent																			
6																					
11																					
13																					
17																					
18																					
25																					
26																					
27																					
1	Faux ongles Gel																				
3																					
4																					
7																					
8																					
9																					
10																					
14																					
15																					
19																					
21																					
8	Faux ongles Résine																				
16																					
20																					
22																					
24																					
Nb occur.		28	28	29	29	29	27	24	24	23	19	15	13	12	11	11	11	11	12	10	
VR (mg/m3)		0,32	960	500	72	20,7	59	107	25	7097	24,6	0,672	310	3468	0,1	-	28	28	-	-	

<b>C &gt; VR</b>
<b>0,1*VR &lt; C ≤ VR</b>
<b>C ≤ 0,1* VR</b>
<b>VR non disponible</b>

Valeurs dans l'émission (air/poussières) – COVs et COVs

\* Listé sur la TEDX List (ex. Acétone, D5, toluène, méthyléthylcétone (2-butanone))

# Groupe 1 (Cancérogène ou Skin Sens 1)

VR (valeur de référence) utilisées: VTR, MAK,



# Conclusions

## ❖ Les substances

- 696 substances identifiées **dans la composition des produits utilisés ou dans les atmosphères de travail**
- **60 substances dont le danger est de priorité 1** : (méth)acrylates, **phtalates**, **parabènes**, **cétones**, aldéhydes, alcanes, alcools aromatiques, **siloxanes**, dérivés chlorés, amines aromatiques, dérivés benzéniques, terpènes...
- 2 substances de priorité 1 interdites dans les produits cosmétiques : **DBP** et n-hexane
- **90 substances de priorité 2** : hydrocarbures aliphatiques et alicycliques, alcools, dérivés benzéniques, **cétones**...
- 2-cyanoacrylate d'éthyle : pas de classification harmonisée sur le volet sensibilisation, pourtant signalé par les médecins auditionnés comme provoquant une sensibilisation cutanée + tableau RG 66 sur les rhinites et asthmes professionnels
- Toluène : interdit en cosmétique sauf pour les produits pour ongles mais interrogation sur son utilité technique (existence de formulations sans toluène)

**Quelles doses testées?**

Faibles doses  
Relation non dose monotone (NMDR)

**Effets néfastes?**

Reprotoxicité  
Cancérogenèse  
Métabolisme/obésité  
Immunotoxicité ...

**Les perturbateurs endocriniens à l'ANSES**

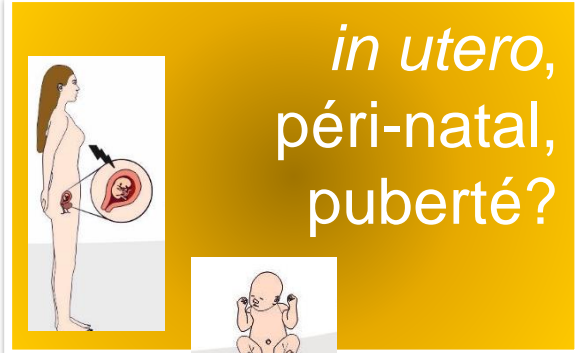
**Mode d'action?**

(anti)-oestrogénique  
(anti)-androgénique  
(anti)-thyroïde....

**Fenêtre de sensibilité, d'exposition?**

**Méthodologie**

Rapprochement des approches population générale et professionnelle



Évaluation des risques  
des professionnels  
exposés  
aux produits utilisés  
dans les activités  
de soin et de décoration  
de l'ongle

Avis de l'Anses  
Rapport d'expertise collective

Octobre 2007 Édition scientifique

Connaissances relatives  
à la réglementation,  
à l'identification,  
aux propriétés chimiques,  
à la production et aux usages  
des composés de la famille  
des Phtalates (Tome 1)

Note d'accompagnement  
Rapport d'étude

Mars 2008 Édition scientifique

Évaluation  
des risques sanitaires  
des substances  
reprotoxiques  
et/ou perturbatrices  
endocriniennes  
dans les produits  
de consommation :  
le cis-CTAC

(n° CAS 51229-78-8)

Avis de l'Anses  
Rapport d'expertise collective

Mai 2014 Édition scientifique

Évaluation  
des risques  
du bisphénoI A (BPA)  
pour la santé  
humaine

Tome 1

Avis de l'Anses  
Rapport d'expertise collective

Mars 2013 Édition scientifique

# Merci pour votre attention!

<https://www.anses.fr/fr/content/perturbateurs-endocriniens-1>